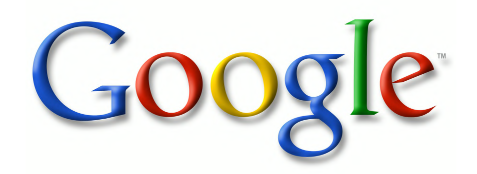
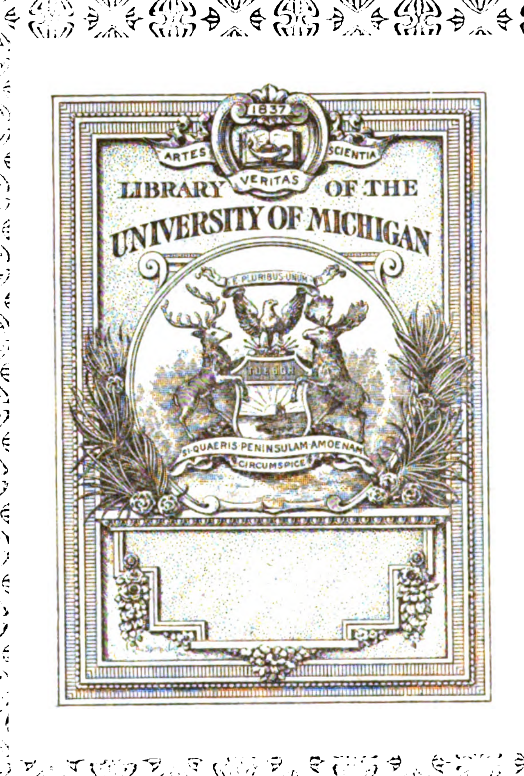
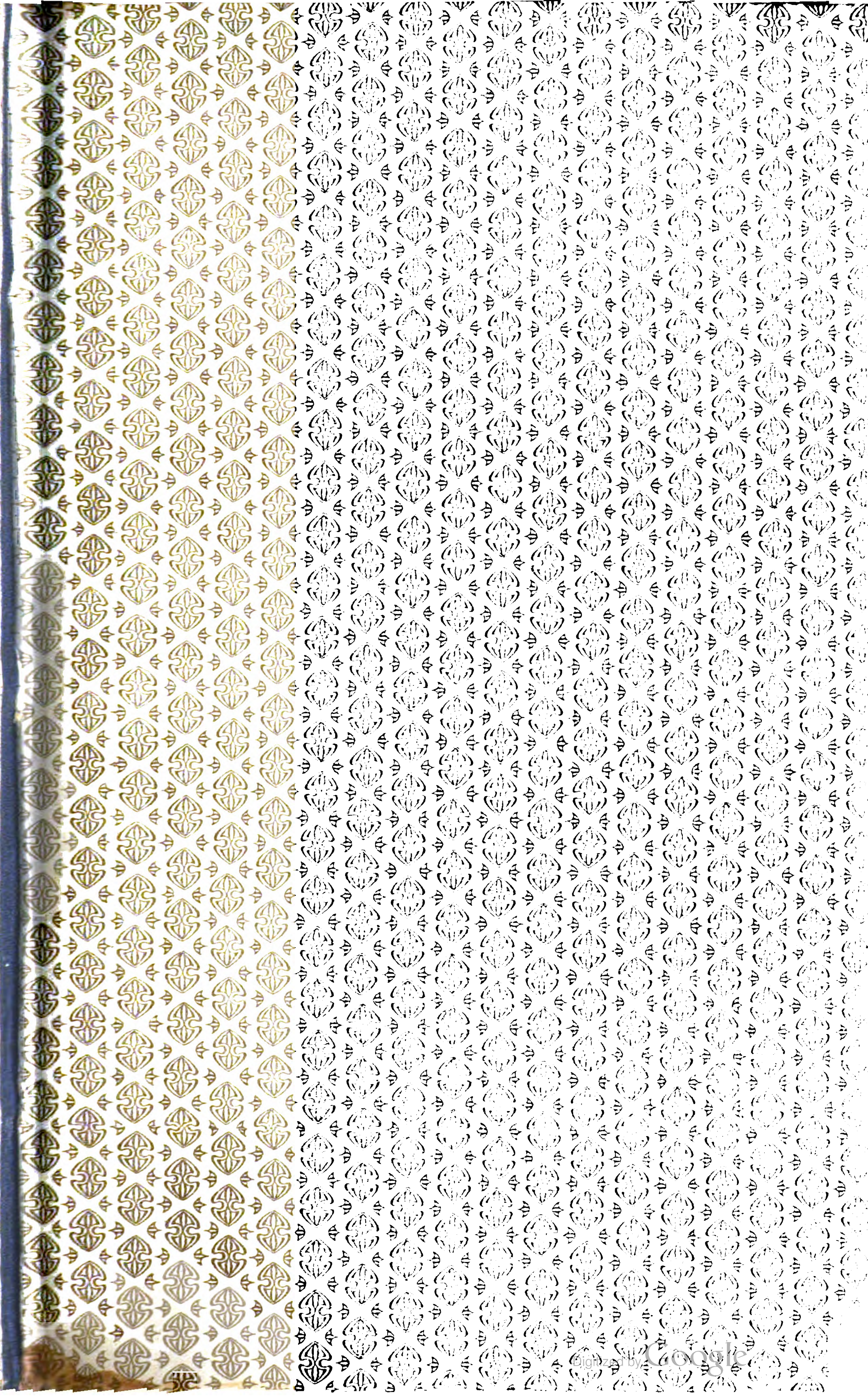

Google


Zeitschrift für experimentelle
Pathologie und Therapie


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ERSTER BAND.

MIT 23 TAFELN UND ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1905.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

Heft 1: Ausgegeben am 8. December 1904.

Heft 2: Ausgegeben am 22. Februar 1905.

Heft 3: Ausgegeben am 8. Mai 1905.

Inhalt.

I.

Zur Kenntniss der natürlichen Ernährung des Säuglings.

Von

Max Rubner und **Otto Heubner.**

Einleitung.

Die Ernährungsvorgänge im Leben des Säuglings bedürfen zweifellos eines weiteren und eingehenderen Studiums, da vor allem die methodische Feststellung des Stoff- und Kraftwechsels verschieden alter Kinder noch immer zu wenig Ausdehnung gewonnen hat. Das statistische Verfahren, welches in der Bestimmung der genossenen Milchmenge gipfelt, allenfalls auch die flüssigen und festen Abgänge heranzieht, hat manche bedeutungsvolle Thatsache im Ernährungsleben des Kindes aufgedeckt und wird auch für die Zukunft ein dankbares Feld der Thätigkeit gewähren. Das beste Verfahren bleibt aber doch die genaue Erforschung des ganzen Stoff- und Kraftwechsels nach der Methodik, die wir bereits für derartige Fragen mehrfach innegehalten und ausgebildet haben und deren Ergebnisse in früheren Arbeiten bereits mitgetheilt worden sind.[1])

Der Grund, warum diesen Untersuchungen keine grosse Basis gegeben werden kann, liegt neben anderem in den nicht zu unterschätzenden technischen Schwierigkeiten; nur ein tadelloses Functioniren complicirter Einrichtungen und ein richtiges Ineinandergreifen der verschiedenen analytischen Methoden verbürgt ein brauchbares Resultat.

Ein volles Verständniss des ganzen Werdeprocesses des wachsenden Menschen wird also nur allmälig gewonnen werden können, die Bausteine müssen langsam zusammen getragen werden.

Die von uns geübte Methodik hat den garnicht hoch genug einzuschätzenden Vorzug, dass sie ein möglichst vollständiges Bild des ganzen Stoffwechsels und der Kraftwechselvorgänge liefert und zugleich den Wasser-Stoffwechsel mit zur Betrachtung heranzieht.

Der Eine von uns (R.) hat zu wiederholten Malen auf den Nachtheil, den Theiluntersuchungen haben, hingewiesen.

1) S. Zeitschr. f. Biol. XXXVI. S. 1 u. XXXVIII. S. 315.

Die alleinige Untersuchung der Harnausscheidung oder der festen und flüssigen Ausgaben, die alleinige Erforschung der respiratorischen Vorgänge, das Studium der Nahrungsaufnahme für sich haben die Kenntniss auf diesem Gebiete ganz gewiss gefördert und sind nothwendig; aber wir können uns aus solchen, unter verschiedenen Lebensbedingungen, unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen, bei verschiedenen Individuen gewonnenen Ergebnissen nimmermehr ein wirklich sicheres Bild des thatsächlichen Ablaufs des Ernährungsprocesses machen.

Nach je umfassenderer Methodik wir aber den Einzelfall erforschen, desto klarer wird das Gesammtbild, desto deutlicher die Beziehungen der einzelnen Details des Ernährungsprocesses zu einander. An diesem Gesichtspunkt, den wir immer wieder betonen wollen, halten wir auch im Folgenden fest.

Unsere neuen, im Nachfolgenden mitzutheilenden Untersuchungen betreffen einen Knaben, über dessen Lebensgeschichte kurz Folgendes mitgetheilt sein mag:

Es handelte sich um einen ungewöhnlich kräftigen und wohlentwickelten Knaben, das Kind einer der an der Kinder-Klinik angestellten Ammen. Die Mutter, eine grosse, kräftige, wohlgebildete, immer gesunde Frau, hatte schon einmal geboren; das Kind war nach 14 Tagen unter Krämpfen gestorben.

Zum zweiten Male wurde sie am 11. Februar 1903 von dem männlichen Kinde entbunden, das wir zu beobachten Gelegenheit hatten. Es wog bei der Geburt (in der gynäkol. Klinik der Charité) 4,06 kg und kam mit der Mutter am 18. Februar in die Kinderklinik. Da wog es 3,78 kg.

Der Knabe bekam während der ersten zwei Monate fast ausschliesslich die Brust (zu $^8/_9$, $^1/_9$ anfangs Thee, von Mitte der 3. Woche Mehlsuppe, von der 5. Woche an Buttermilch). Die Zusammensetzung der Milch erwies sich bei wiederholten Untersuchungen als eine recht gleichmässige. Die Analysen der Klinik stimmten mit den später im hygien. Institut vorgenommenen überein. Erst vom 5. Monat an wurde die Nahrung annähernd zur Hälfte künstlich (Buttermilch).

Der Energiequotient belief sich bis Ende des 3. Monats auf 100 Calorien, stieg nur an ganz einzelnen Tagen über 105 oder 106, sank im 4. Monat auf 90, im 5. auf 80 und später auf 70. Das Volumen der zugeführten Nahrung betrug in den ersten Wochen 600 ccm (bezw. das Gewicht der getrunkenen Milch die analoge Menge von Grammen), stieg allmälig bis zu einem Liter in der 12. Woche des Lebens und hob sich erst Ende des 6. Monats über diesen Betrag (auf 1200). — Die während des nachstehenden Versuches aus der Brust getrunkenen Mengen Muttermilch übersteigen die sonst täglich zugeführten Volumina etwas.

Bei dieser Ernährung zeigte das von der Geburt her kräftig veranlagte Kind Zunahmen von einer Intensität, dass man einen zu grossen Fettansatz fürchtete und 4—5 mal einige Tage lang die Zufuhr so heruntersetzte, dass keine Zunahme erfolgte. Es nützte dieses aber nichts. Das Kind wurde bei der knappen Diät verdriesslich und schlaff, und wenn man dann zum früheren Energiequotienten zurückging, so er-

folgte die Zunahme in um so rascherem Tempo. Aehnlich war es auch nach dem beim Versuche interpolirten Fasttage (Zunahme in 18 Tagen um 650 g).

Das Kind wog Ende der	4.	Woche	4180 g
„ „	8.	„	5070 g
„ „	12.	„	6340 g
„ „	16.	„	7510 g
„ „	20.	„	8640 g
„ „	24.	„	10140 g
„ „	28.	„	11090 g
„ „	32.	„	11860 g.

Der Gewichtszunahme entsprechend verhielten sich aber auch die sonstigen Wachsthumsverhältnisse und die körperlichen und psychischen Functionen. Man konnte nicht von einem nur einseitigen Fettansatz, von Adipositàt oder pastösem Habitus sprechen. Das Kind hatte immer ein blühendes, frisches Aussehen, rosige Wangen, lebhafte, blitzende Augen, energische, kräftige Muskelbewegungen.

Am 3. August 1903 (Ende des 6. Monats) hat das Kind eine Körperlänge von 71 cm, Kopfumfang 46 cm, Fontanelle 2,3×2 cm, Brustumfang 49 cm, Bauchumfang 49 cm. Kein Zeichen von Rachitis bis auf eine ganz geringe Verkrümmung des Unterschenkels.

Ende der 33. Woche (bei der Entlassung) beträgt die Körperlänge 77 cm, der Kopfumfang 48 cm, Brustumfang 52 cm, ebenso der Bauchumfang. Festes, derbes Fleisch. Kind sitzt mit gradem Rücken und Kopf, steht, leicht unterstützt, fest auf den Beinen. Nirgends Zeichen von Rachitis, nirgends Drüsenschwellung.

Intelligenz sehr gut entwickelt. Kennt alle Personen der Umgebung, beschäftigt sich sogleich mit jedem vorgehaltenen Gegenstand, fixirt und beobachtet mit gespannter Aufmerksamkeit und ist ununterbrochen in vergnügter, selbst übermüthiger Stimmung.

Wir hatten es also mit einem ganz besonders kräftigen und rasch wachsenden, aber sonst normalen Kinde zu thun, bei Beginn des Versuches war es $5^1/_2$ Monat alt.

I. Der Stoffwechsel.

Es handelt sich um die Ernährungsprocesse eines gesunden, aussergewöhnlich starken Kindes, das, wie gesagt, auch geistig weit vorgeschritten war, von der Mutter viel auf dem Arm getragen wurde, und schon zu spielen begann.

Das Ruhen im Bettchen des Respirationsapparats war ihm daher nicht ganz zusagend und dem entsprechend gab es sein Missbehagen deutlich kund, namentlich am ersten Tage, aber auch noch späterhin, wenn schon in verminderter Kraft.

Wir beginnen die Darstellung unserer Ergebnisse mit der Schilderung der Stoffwechselvorgänge.

Als ausschliessliche Nahrung hat das Kind nur Muttermilch erhalten, von welcher stets ein Theil für Analysenzwecke der Brust

mitentnommen wurde. Die Zahlen der vom Kinde getrunkenen Tagesmenge der Milch schwanken nicht sehr erheblich, immerhin aber ergeben sich im Zusammenhalte mit der wechselnden Zusammensetzung der Milch doch nicht ganz belanglose Unterschiede in der Zufuhr der Trockensubstanz und Nahrungsstoffe an den einzelnen Tagen.

Am 5. Tage hatte das Kind nur Thee erhalten, dessen Nährwerth so gering zu veranschlagen ist, dass dieser Tag sozusagen als Fasttag gerechnet werden darf. Es dürfte immerhin von Interesse sein, auch diesen Tag, der methodisch wie die anderen untersucht wurde, für die Ueberlegungen, welche sich an die Milchdiät knüpfen, heranzuziehen.

Die Milch ist nach verschiedenen Richtungen hin analytisch untersucht worden. Folgende Tabelle giebt die Menge an Gesammtstickstoff, an Casein-N, an anderweitigen Eiweissstoffen und an Extractstickstoff.

Tabelle 1.

	Gesammt-N	Casein-N	Globul.- u. Album.-N	Coagulabl. N. No. II	Extractiv-N gefunden	Extractiv-N berechnet
I. Versuchst. 28.-29. 7.	0,168 pCt.	0,077 pCt.	0,042 pCt.	0,018 pCt.	0,033 pCt.	0,031 pCt.
II. "	0,171 "	0,067 "	0,042 "	0,035 "	0,025 "	0,024 "
III. IV. } " Milch vereinigt	0,154 "	0,056 "	0,038 "	0,027 "	0,031 "	0,034 "
V. "	0,168 "	0,049 "	0,062 "	0,038 "	0,029 "	0,02 "

An der Ausführung der Versuche hat sich Herr Dr. Langstein (Berlin) und Dr. Stähelin (Basel) betheiligt; ersterer hat im Wesentlichen die chemischen Analysen, der letztere die Respirationsversuche ausgeführt.

Betreffs der Analyse sei folgendes bemerkt:

Zur N-Bestimmung nach Kjehldal wurden je 5 ccm Milch benutzt, für Casein, Albumin, Globulin, Extractiv-N je 20 ccm Milch.

Casein ausgefällt durch Einleiten von CO_2 in die verdünnte, mit Essigsäure angesäuerte, auf 40° erwärmte Milch.

Albumin und Globulin wurde erhalten durch Aufkochen des Filtrates vom Casein.

Wird das Filtrat von Casein, Globulin und Albumin eingeengt, so scheidet sich ein zweiter Eiweissniederschlag aus (Nucleon Siegfrieds?), der abfiltrirt wurde. Der N dieses Niederschlages wurde als coagul. N No. II bezeichnet. Im Filtrat von diesem, das niemals Biuretreaction zeigte, wurde der Extractivstickstoff nach Kjehldal bestimmt.

Die Resultate der Milchuntersuchung zeigen, dass von dem Gesammt-N dieses Nahrungsmittels[1])

37,6 pCt. im Casein enthalten sind,
27,6 " " Globulin und Albumin,
17,9 " " sogenannten Extract.

1) Der Rest, d. h. die Differenz bis 100 entspricht den in der Tabelle als „coagulabel" bezeichneten Eiweissstoffen S. 46, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVI.

In unserem früher publicirten Fall zeigte der Ertractivstickstoffgehalt der Muttermilch sich zwischen 12,4—20,2 pCt. des Gesammtstickstoffes schwankend. Welche Bedeutung diese (s. Tabelle 1) 4 leicht trennbaren Formen der N-Zufuhr haben, ist bei dem heutigen Stande des Wissens eine ganz offene Frage. Die genaue Verfolgung der Milchzusammensetzung während der ganzen Lactationsperiode wird uns vielleicht Fingerzeige geben können. Freilich darf man nicht erwarten, dass es eine Grundformel für die Milchzusammensetzung geben wird, die einzig und allein die Nahrung für das Kind darstellen sollte; unser Organismus hat in allen seinen Functionen einen Spielraum und ein ausgebildetes Accommodationsvermögen an die Bedürfnisse, die das äussere Leben stellt. Er wird und muss sich mit manchem weniger Bekömmlichen und Zusagenden auch in der Ernährung abfinden, aber nichts desto weniger wird man doch in der Composition der Muttermilch das finden können, was für den Organismus ein Optimum der Ernährungsbedingungen darstellt.

Für die sonstigen Milchbestandtheile ergab sich für 100 Theile Milch:

	Fett pCt.	Kohlehydrat pCt.	Trockensubstanz pCt.	Asche pCt.
I. Versuchstag	3,36	6,55	11,54	0,14
II. „	2,9	6,40	10,77	0,16
III. u. IV. „	3,06	6,50	9,96	0,15
V. „	1,76	6,4	9,84	0,10

Die Fettbestimmung wurde nach Trocknen in Hofmeister'schen Schälchen im Soxhletapparat vorgenommen, der Zucker mittelst Fehling titrirt, die Milch im Platintiegel verascht.

Die Mischungen der Milchproben (I—IV) enthielten 1,52 pCt. N; mit Bleichromat im Rohr verbrannt wurde 49,69 pCt. C gefunden.

In 100 Theilen Trockensubstanz fand sich an Fett, welches in neutralen Aether überging 25,99 pCt.
und 3,97 „ welche von saurem Aether aufgenommen wurden = 29,96 pCt. im Ganzen.

Es wird hier die Thatsache, auf welche der eine von uns (R.) zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat, nämlich, dass aus getrockneter Milch nach dem Erschöpfen durch Aether, nach dem Ansäuern noch Reste von Extract gewonnen werden können, wieder bestätigt[1]).

Der Aschegehalt der Trocken-Milch war im Durchschnitt 1,41 pCt.

Die Einnahmen des Kindes lassen sich, was die einzelnen Nahrungsstoffe betrifft, berechnen und sind in folgender Generaltabelle zusammengestellt.

Nach diesen Analysen hat das Kind am 2., 3., 4. Tage, die für unsere weiteren Betrachtungen allein maassgebend sein können, aufgenommen im Mittel pro Tag:

1) Siehe Zeitschr. f. Biol. XXXVI. S. 70 und ebendas. S. 48.

1,99 g Gesammtstickstoff, wovon waren
1,63 „ Eiweissstickstoff; ferner
37,73 „ Fett,
80,5 „ Milchzucker.

Verzehrt wurden 1258 g Milch mit je 128,2 g Trockensubstanz und 1130 g Wasser.

Tabelle 2.
Nahrungsaufnahme an den einzelnen Tagen in g.

Tag	Milch aufgen.	N aufgen. insges.	Eiweiss-N	Fett	Zucker	Asche	Trocken-substanz	C
1.	(1200)	2,02(?)	1,62	40,3	78,6	1,68	138,4	68,8
2.	1180	1,98	1,72	34,2	75,5	1,78	127,4	63,3
3.	1240	1,91	1,52	37,9	78,6	1,86	123,5	61,4
4.	1345	2,07	1,65	41,1	87,4	2,02	133,9	66,5
5.	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Ausgaben wurden in der in früheren Abhandlungen erwähnten Weise bestimmt; nur machten sich bei dem grossen und allzu beweglichen Kinde manche technische Schwierigkeiten, die überwunden werden mussten, fühlbar.

Was die Ausgaben im Einzelnen betrifft, so war die Harnmenge sehr gleichmässig, auch die Kothausscheidung verlief innerhalb der üblichen Schwankungen, und jedenfalls haben wir in der 4tägigen Reihe den auf die Fütterungszeit treffenden Koth wohl genügend genau erhalten, weil am 5. Tage, als nur Thee gereicht wurde, nur noch 9 g frische Fäces ausgeschieden wurden, von welchen jedenfalls nur ein Theil von der vorhergehenden Nahrung herrühren konnte.

Ueber das analytische Detail ist wenig zu sagen, da wir uns darüber auch schon an anderer Stelle ausgesprochen haben.

Die nachfolgende Tabelle giebt die Harn und Koth betreffenden Zahlen wieder.

Tabelle 3.
Ausgabe von N und C in Harn und Koth in g pro Tag.

Tag	Harn-menge * ccm	N Harn	C Harn	$\frac{C}{N}$	Koth feucht	Koth trock.	N Koth	N im Mittel	C ** im Mittel Koth	N Harn Koth-Summe
1.	580 (?)	1,42	1,63	1,15	27	5,08	0,47			1,82
2.	571	1,27	1,68	1,33	43	3,25	0,26	0,40	2,71	1,67
3.	620	1,13	1,48	1,31	57	8,33	0,54			1,53
4.	670	1,00	1,08	1,08	37	4,91	0,32			1,40
5.	550	1,18	1,42	1,21	9	(1,55)	(0,15)	(0,15)	—	(1,33)

* Reinharn ohne Waschwasser. — ** Nach früherer Analyse 100 Thl. trocken = 50,5 C; pro Tag rund 5,4 g trockener Koth = 2,7 g C.

Von diesen Werthen wollen wir zunächst nur die den Harn betreffenden besprechen.

Der Harn und das Spülwasser wurden getrennt belassen und in beiden für sich die N-Bestimmungen ausgeführt. Die Zahlen der Tabelle geben die Summen des im Harn und Spülwasser ausgeschiedenen Stickstoffes, in den Volumen aber nur den Reinharn ohne Spülwasser. Das Ablaufen des Harnes erfolgt wie aus dem Verhältniss zwischen Reinharn und Spülwasser sich ergab, sehr befriedigend und es macht der N des Spülwassers nur wenige Procent des Reinharnes aus.

Ueber die N-Ausscheidung wird im Zusammenhang mit dem ganzen Eiweissumsatz später gesprochen werden.

Neben dem N-Gehalt des Harnes wurde noch wie schon in früheren Fällen auch der C-Gehalt desselben festgestellt, und dabei Ergebnisse erzielt, die ganz bemerkenswerth sind.

Für die Beziehungen zwischen C u. N haben wir als charakteristisch den Quotienten $\frac{C}{N}$ in Stab 5 eingetragen, aus diesen Werthen geht wieder der von uns zuerst erwiesene Kohlenstoffreichthum des Säuglingsharns mit Sicherheit hervor. Wir haben bei dem Brustkinde zuerst diese hohen Quotienten gesehen, dann hat Oordt im Laboratorium des Einen von uns weitere Beiträge zu dieser Frage geliefert.[1])

Der Gedanke an eine alimentäre Glykosurie liegt nahe. Der Uebergang von Zucker in den Harn erfolgt ja vielfach recht leicht, der des Milchzuckers bei Wöchnerinnen z. B. ist unschwer zu erweisen.

Alle aber daraufhin gerichteten Untersuchungen des Säuglingsharnes haben uns bisher — auch im vorliegenden Falle — negative Befunde erbracht.

Beim Hunde lässt sich, abgesehen von der alimentären Glykosurie, die der Eine von uns (R.) früher näher verfolgt hat, eine Anreicherung des Harnes an Kohlenstoff, auch rein alimentär, erzielen durch ausschliessliche Fütterung mit Fleischextract.

Bei diesen ist durch soeben publicirte Versuche von Bürgi[2]) der schon früher von Rubner[3]) angegebene, von Fräntzel und Toriyama bestrittene Befund eines Ueberganges der Fleischextractstoffe in den Harn neuerdings vollauf bestätigt worden.

Ob solche Erscheinungen des Ueberganges von Extractiv-Stickstoff auch bei anderen Nahrungsmitteln eintreten, wissen wir zur Zeit nicht, hätte aber an sich nichts Befremdendes.

Am 5. Tag bei Theefütterung wurden ähnliche Quotienten gefunden, wie bei Milchkost, woraus man entweder auf eine Nachwirkung der Milchdiät oder auf einen analog sich geltend machenden Einfluss des Theeextracts schliessen müsste, wenn man an der alimentären Ursache des hohen Quotienten $\frac{C}{N}$ festhalten will.

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. XLIII. S. 46.

2) Archiv f. Hyg. LI. S. 1.

3) Zeitschr. f. Biol. Bd. XIX. S. 535 und Archiv. f. Hyg. LI. S. 19.



In dem Harn eines Säuglings, der reichlich Eiweiss ansetzt, muss sich voraussichtlich viel von dem Extractivstickstoff (in relativen Werthen zum Gesammtstickstoff) finden. Leider kennen wir dessen Natur zu wenig, um diesem Gedanken der Betheiligung kohlenstoffhaltiger Körper desselben an der Zusammensetzung des Säuglingharnes näher treten zu können.

Immerhin beachte man, dass in unserem Falle auf 1,13 N im Harn 0,46 Extractstickstoff entfallen können, wenn dieser seinen Weg insgesammt durch die Nieren genommen hat, was kaum zu bezweifeln sein dürfte; somit wären unter dieser Annahme von dem vom Harn ausgeschiedenen Stickstoff möglicherweise 40,7 pCt. Extract-N. Hiermit soll aber nicht gesagt sein, dass der Träger des N ausschliesslich die Ursache für die Kohlenstoffmehrung sein muss. Die Quotienten $\frac{C}{N}$ würden unter dieser Annahme mit dem Ansatz von N, sofern dieser eben aus Eiweiss besteht, Variationen zeigen müssen. Wir verweisen hierauf, da es erwünscht ist, falls sich für andere Autoren Gelegenheit geben sollte, Material für diese nicht ganz unwichtige Frage zu erhalten, die Angelegenheit zu verfolgen.

Für die Bestimmung der respiratorischen Ausgaben dieses ungewöhnlich grossen und schweren Kindes haben wir einen besonderen Respirationskasten bauen lassen. Im Uebrigen hat sich in den Bedingungen, welche für die Respirationsverhältnisse massgebend sind, nichts geändert und dürfen wir daher diesbezüglich auf unseren früheren Versuch verweisen.

Temperatur und Feuchtigkeit wurden im wesentlichen durch die klimatischen Verhältnisse der Sommermonate bedingt und waren sehr gleichmässig.

Wie bei der Unruhe des Kindes zu erwarten, ergaben sich Schwankungen in den respiratorischen Ausgaben. Gewöhnt von der Mutter auf dem Arm getragen zu werden, konnte es sich mit dem Ruhigliegen im Respirationskasten durchaus nicht befreunden, zappelte, warf sich hin und her und schrie am ersten Tage periodenweise sehr heftig.

Es gewöhnte sich aber am 2., 3., 4. Tag an die neue Lage insofern, als es seinen Unmuth in vermindertem Grade zu erkennen gab.

Mit diesem ungefähren Eindruck über die Muskelleistung aus dem Benehmen des Kindes erschlossen deckt sich das Versuchsergebniss

Tabelle 4.

Tag	Gewicht Anfang	Gewicht Ende	Differenz	CO_2 in 24 Std. g	H_2O in 24 Std. g
1.	9760	9510	—250	278,8	640,0
2.	9510	9740	+ 230	219,9	519,6
3.	9740	9730	— 10	228,1	478,6
4.	9730	9760	+ 30	231,1	382,1
5.	9760	9500	—160	218,2	322,5

Tabelle 5.

Tag	C-Resp. g	C-Harn g	C-Koth g	Gesammt-C g
1.	76,02	1,63	2,71	80,36
2.	60,00	1,68	2,71	64,39
3.	62,20	1,48	2,71	66,39
4.	63,02	1,08	2,71	66,81
5.	59.50	1,29	—	60,79

insofern nicht ganz, als man auf recht schwankende Kohlensäurewerthe gefasst sein durfte, wenn man die Unruhe des Kindes sah. Ueberraschender Weise sind aber die 24 stündigen Kohlensäurewerthe (2., 3., 4. Tg.) sich sehr ähnlich.

Offenbar tritt hier wie so oft im Leben eines Tages ein compensatorischer Einfluss auf, indem der Periode übersprudelnder Lebhaftigkeit, der Zappelei und Unruhe als regulatorisches Gegengewicht ein tiefer, ruhiger Schlaf folgt.

Es wäre sonst geradezu unverständlich, dass bei der anscheinenden Regellosigkeit in der Unruhe des Kindes schliesslich die 24-Stundenwerthe so wenig differiren. Immerhin aber ist und bleibt natürlich das ganze Bild, welches uns sich hier darbietet, das eines unruhigen Kindes, dessen vermehrte Ansprüche an den Stoffwechsel, worauf wir später näher eingehen werden, gar nicht zu verkennen sind.

Aehnliche Vorgänge compensatorischer Art sieht man zweifellos im Ablauf der Lebensprocesse häufig. Die mechanische Arbeitsleistung braucht nicht in ihrem ganzen Umfang in den chemischen Umsetzungen im Muskel oder im respiratorischen Gasverbrauch überhaupt sich geltend machen, weil sie mit ihren Leistungen zum Theil für Umsetzungen eintritt, die auch sonst im Ruhezustande z. B. aus thermischen Gründen hätten erfolgen müssen[1]).

Zu den Ergebnissen des 5. Tages mag bemerkt sein, dass die Unruhe des Kindes bei Theekost (Fasttag) zunächst sich steigerte, weshalb wir mit der Einschaltung der Barytröhren warteten, bis eine wenigstens relative Beruhigung des Kindes eingetreten war. Die Zahlen mussten daher aus einer geringeren Stundenzahl als Mittel abgeleitet werden wie sonst.

Da uns nunmehr die gesammte N-Bilanz und Kohlenstoffbilanz zu Gebote steht, lässt sich ein Gesammtbild der stofflichen Vorgänge gewinnen.

Nachstehende Tabelle 6 giebt die Resultate.

Dazu möchten wir vorerst bemerken, dass die N-Ausgaben um eine allerdings recht kleine Menge N, die in dem zeitweilig gebildeten Schweiss enthalten sein könnte, vermehrt werden müsste. Wir haben beim Kinde zuerst diese Quelle des N-Verlustes in unseren früheren Experimenten in

1) S. bei Rubner, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXI. S. 383.

Betracht gezogen[1]), glauben aber hier bei dem fast 10 kg schweren Kinde, bei dem die Ausserachtlassung dieser Verlustquelle relativ noch viel weniger ausmacht, von einer Mitberücksichtigung absehen zu können.

Tabelle 6.
Bilanz (Durchschnitt) pro Tag.

Tag	N in der Kost	N im Harn	N im Harn u. Koth	N-Bilanz	C in der Kost	C in Resp. Harn u. Koth	C-Bilanz
2., 3., 4., **Milch**	1,99	1,13	1,53	+ 0,46	63,7	65,8	— 2,1
5. **Thee**	—	1,18	1,18	— 1,18	—	60,8	—60,8

Die Schlussfolgerungen ergeben sich aus der Bilanztabelle ohne Weiteres. Für die Periode der Brusternährung ergiebt sich:

1. Das Kind hat täglich N angesetzt, und zwar 0,46 g im Mittel, es hatte also ausreichend Eiweiss für seine Bedürfnisse zur Verfügung.

2. Trotzdem es täglich Eiweiss angesetzt, hat es aber mit der Kohlenstoffzufuhr nicht ausgereicht, sondern täglich 2,1 g C von sich abgegeben.

Das Kind hat sein Wachsthum fortgesetzt, obschon es nicht im Kohlenstoffgleichgewicht war, und die N-freien Stoffe zur Ernährung nicht ausreichten. Das Wachsthum geht zunächst unbeeinflusst von den andern Ernährungsvorgängen seinen Weg.

Die Abgabe von 2,1 g C täglich ist zwar eine bescheidene Grösse. Dieser Verlust wurde bei dem grossen Reichthum an Kohlehydraten (Glykogen), der sich in einem gut genährten Säugling findet, zweifellos zunächst durch dieses gedeckt.

3. Das Körpergewicht betrug zu Ende des 4. Tages 9760 g, zu Ende des ersten Tages 9510 g, also haben wir einen Zuwachs von 250 g = 83 g pro Tag. Damit stehen die eben sub 1 und 2 angegebenen Veränderungen am Körper nicht in Einklang.

0,46 g täglicher N-Ansatz können kaum mehr als 15 g Gewichtssubstanz (als frische Substanz, Organ berechnet) bedingen, davon geht jedoch noch der den 2,1 g C entsprechende Gewichtsverlust durch Glykogen (2,1 × 2,25) = 4,7 g ab. Es ergiebt sich also höchstens für den Tag ein Gewichtszuwachs von 15 — (rund) 5 = 10 g. Die beobachtete Gewichtsdifferenz beträgt 83 g. Sie lässt sich nur durch Wasseransatz erklären. Das Nähere findet sich in dem späteren Abschnitt — Wasserumsatz.

4. Das 10 kg schwere Kind hat seine ganze Ernährung bestritten durch die Gesammtmenge aller in der Milch enthaltenen Stoffe und durch eine Kohlehydratmenge, welche 2,1 g C entspricht[2]), z. B. 5 g Milchzucker.

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVI. S. 34.
2) Milchzucker 41,12 pCt. C; 1 C = 2,37 Milchzucker; 2,1 C = 4,977 Milchzucker.

Also durch: 1,99 g N (Gesammt-N)
oder 1,63 „ Eiweiss-N
37,73 „ Fett
85,5 „ Milchzucker.

Zieht man von dieser Nahrungsmenge noch die angesetzte N-Menge = 0,46 ab, so ergiebt sich offenbar die einfache Erhaltungsdiät (ohne Wachsthum), welche also hingereicht haben würde, alle Bedürfnisse des Kindes — abgesehen vom Wachsthum — zu bestreiten. Diese wären sonach:

1,53 N = 9,6 Eiweiss (nach üblicher Berechnung)
37,7 Fett
85,5 Milchzucker.

Ueber die Rolle des Eiweisses bei der Ernährung hatte man früher offenbar recht unzutreffende Vorstellungen. Man glaubte — und irriger Weise geschieht dies von Einigen noch heute — in der Zufuhr von Eiweiss in der Kost möglichst hoch greifen zu müssen. Beim Erwachsenen wie beim Kinde wurden so geradezu widersinnig hohe Eiweissrationen empfohlen. Der Eine von uns (R.) hat zuerst gezeigt, wie sehr man die Betheiligung des Eiweisses am Kraftwechsel zurückdrängen kann. Eine Reihe von Beobachtungen und practischen Erfahrungen, welche von Seiten verschiedener Autoren inzwischen mitgetheilt worden sind, lassen alle erkennen, dass auch monatelange Beschränkung auf eine eiweissarme Kost nicht im geringsten die Gesundheit zu stören braucht und die volle Erhaltung der Körpermuskulatur, der Arbeitsfähigkeit Gewähr leisten kann.

Noch überraschender waren die Ergebnisse des Studiums der Kinderernährung. Vorerst hatte man auf Grund fehlerhafter Analyse der Muttermilch den Eiweissbedarf für das Kind überschätzt und beherrscht von den sonstigen unrichtigen quantitativen Vorstellungen über den Eiweissbedarf der Erwachsenen einen falschen Weg in der Kinderernährung betreten.

Es ist, seitdem man die Ernährungsvorgänge in der Natur genauer betrachtet und sich weniger von Voreingenommenheit und theoretisirenden Ueberlegungen, als vielmehr durch die objectiven Thatsachen der direct auf das Ziel gerichteten Untersuchungen leiten lässt, alles klarer und durchsichtiger geworden. Die Kinderernährung giebt uns geradezu manchen wichtigen Fingerzeig für die Ernährung der Erwachsenen.

Mit jeder neuen eingehenden und exacten Untersuchung auf diesem Gebiete zeigt sich, dass thatsächlich die Verhältnisse ganz anders liegen, als man sich theoretisch ausgedacht hatte, und man sieht mit Erstaunen, mit wie wenig Eiweiss die Natur ein Nahrungsgleichgewicht herbeiführt und Wachsthum erzielt.

Sehen wir uns die Verhältnisse des prächtig gedeihenden Versuchskindes an.

Von der gesammten Energie, die unser Versuchskind verbraucht, stammten in der Wachsthumskost etwa 7 und in der Erhaltungsdiät nur rund 5 pCt. aus Eiweiss: Wollte man nur die resorbirten Eiweissmengen — also etwa die der N-Ausscheidung im Harn entsprechende Menge

1,13 g — als maassgebend ansehen, so fällt die Betheiligung des Eiweisses am Energieumsatz (der Erhaltungsdiät) auf rund 4 pCt. Der Körper verwendet also in ökonomischster Weise dieses für ihn kostbare Material, das zweifellos hier in der Muttermilch in besonders geeigneter Form geboten wird. An solche Beispiele rationeller Eiweissverwerthung, wie hier die Natur sie uns bietet, soll man sich halten, wenn man sich über Werth und Function des Eiweisses und den wahren Eiweissbedarf überhaupt unterrichten will.

Wie blind wird vielfach in der Diätetik verfahren. Viele meinen, in der Eiweisszufuhr nicht genug thun zu können; sie wissen und ahnen nicht, dass nicht jedes der Kost reichlicher zugegebene Eiweiss den gewünschten Effect, Hebung des Eiweissbestandes des Körpers, erreicht, und dass durch einseitige Eiweissgaben der Eiweissverlust bisweilen nicht einmal in seiner absoluten Menge eingeschränkt wird!

Beim Erwachsenen wie beim Kinde kommt es weniger auf die absoluten Quantitäten des Eiweisses an. Man kann reichlich Eiweiss in der Kost vertreten haben und doch den Effect eines günstigen Ansatzes nicht erreichen. Neben der Resorptionsfähigkeit spielt vor Allem die N-freie Beikost eine wichtige Rolle. Das überreichlich zugeführte Eiweiss, mit dem sich allerdings der Organismus einstellen und in N-Gleichgewicht kommen kann, stellt einen zumeist unnöthigen Ballast dar, der sogar manchmal recht unbequem und schädlich werden kann und zu einem unnöthigen Mehrverbrauch von Energie Veranlassung giebt[1]).

Der wesentlichste und grundlegendste Vorgang beim Wachsthum ist der Eiweissansatz; freilich aber nicht der einzige, denn normaler Weise ist die überschüssige Kost, die beim Kinde zum Wachsthum führt, die Muttermilch und diese sorgt neben dem Eiweissansatz für einen genügenden Ansatz an Fett (und Glykogen).

In unseren früheren Arbeiten haben wir zum ersten Mal experimentell an einem Falle zeigen können, wie trotz ungenügender Kost im Allgemeinen der Eiweissansatz beim Kinde weiter gehen kann.

Der kindliche Körper vermag aus den geringen Eiweissvorräthen der Muttermilch seinen Leib aufzubauen, indem er sich die kleinsten Nahrungsüberschüsse zu eigen macht.

So klein diese Ueberschüsse sind, in Procenten der Zufuhr ausgedrückt, sind sie doch nicht unbeträchtlich und darauf müssen wir noch etwas näher eingehen. In diesem Ansichreissen und Einsparen kleinster Vorräthe liegt vor Allem eine wichtige Wachsthumserscheinung des jugendlichen Organismus begründet.

Fassen wir zunächst den concreten Fall, den wir untersucht haben, ins Auge.

Von 1,99 g N der Zufuhr wurde bei dem Knaben 0,46 g angesetzt = 23,6 pCt. des Vorrathes; von der Zufuhr war nur 1,66 N wirklich Eiweiss, auf dieses berechnet kommt sogar ein Ansatz von 27,2 % zu Stande.

Indess, wir wollen nicht diesen Fall der Säuglingsernährung ge-

1) S. bei Rubner, Gesetze des Energieverbrauchs. S. 418.

trennt für sich betrachten, sondern im Zusammenhang mit den anderen von uns ausgeführten Versuchen, welche einen Säugling bei Muttermilchernährung und einen bei Kuhmilchkost betreffen. Wir glaubten schon früher wahrscheinlich gemacht zu haben, dass der grosse Eiweissreichthum der Kuhmilchkost keineswegs in gleichem Masse förderlich ist, als diesem Eiweissmehr der Zufuhr entspricht.[1]).

Wir wollen diese unsere früheren Betrachtungen mit verwerthen und vervollständigen.

Die untersuchten drei Kinder waren von ungleichem Körpergewicht. Schalten wir die dadurch bedingten Differenzen zunächst durch Berechnung aller Werthe der Zufuhr und des Ansatzes auf 1 kg Lebendgewicht (annähernd) aus, dann erhalten wir darauf die folgende Zusammenstellung:

Tabelle 7.
Werthe pro 1 kg Lebendgewicht pro Tag.

Kind	Nahrung	N-Zufuhr g	N-Ansatz g	Ansatz entspr. in pCt. der Zufuhr	N-Zufuhr = reines Eiweiss	N-Ansatz	Ansatz entspr. in pCt. der Zufuhr an Eiweiss	Gewicht des Kindes Kilo
A	Brust	0,160*	0,053	33,2	0,135	0,053	39,2	5
B	„	0,205**	0,048	23,6	0,161	0,048	27,2	10
C	Kuhmilch	0,530***	0,085	16,0	0,503	0,085	16,9	8

* Davon waren 15,7 pCt., ** 17,2 pCt., *** 5 pCt. Extract-N.

Die Brusternährung führte bei den untersuchten Kindern eine Nahrungsmenge, welche 0,160—0,205 g N täglich = 0,135—0,161 g N in Form von reinem Eiweiss entsprach, pro kg zu.

Bei der Kuhmilchernährung wurden 0,530 g N täglich pro kg geboten und zwar in einer durch Milchzucker künstlich gesüssten, also der Muttermilch ähnlicher gemachten Mischung.

Wie man sieht, steigt die Ansatzmöglichkeit, welche sich in den Zahlen des Stabes 5 ausdrückt, keineswegs mit der Menge des zugeführten Eiweisses, die Kuhmilch hat zwar absolut einen grösseren Ansatz als die Muttermilch erzielt, aber nicht relativ. Die relative Zahl bleibt bei Kuhmilch die kleinste. Auch bei grossem Nahrungsaufwand ist der Erfolg der Kuhmilch kleiner als bei der Muttermilch.

Tabelle 7 lehrt uns, dass das Kind bei der kleinsten Eiweissdosis den stärksten Eiweissansatz hatte. Denn 33,2 pCt. der ganzen Zufuhr wurden zum Ansatz verwerthet. Das grössere Kind B (dieses Versuchs) setzt bei 0,205 auch nicht mehr an, sogar etwas weniger, worauf wir noch zu sprechen kommen und beutet nur mehr 24 pCt. für den Ansatz aus, die reichliche Kuhmilchkost aber wird nur zu 16 pCt. für den Ansatz verwerthet.

So die unmittelbaren Ergebnisse. Es stecken aber in dieser Be-

1) Zeitschr. f. Biol. XXXVIII. S. 342.

rechnung noch zwei Ungleichartigkeiten und störende Einflüsse, nach deren Beseitigung die Resultate klarer hervortreten. Die eine liegt in der Verschiedenheit des Reineiweissgehaltes bei Frauen- und Kuhmilch. Erstere hat viel weniger Reineiweiss als letztere.

Stab 6, 7, 8 geben die Zahlen, welche sich auf die Werthe beziehen, die unter Zugrundelegung des Reineiweisses zu gewinnen sind. Aus diesem Material tritt jetzt noch schärfer der relativ starke Ansatz bei kleinen Dosen von Eiweiss im Werthe von über 39 pCt. der Zufuhr uns entgegen.

Am geeignetsten für den Vergleich sind offenbar die beiden gut genährten Kinder B und C, die sich auch im Gewichte sehr nahe stehen. Die Ungleichheiten des Ansatzes sind ferner keineswegs durch die Verschiedenheiten der Resorption zwischen Mutter- und Kuhmilch zu erklären.

Kind C schied in 7 Tagen 1,966 g N im Koth aus = 0,28 pro Tag und $\frac{0,28}{8} = 0,035$ pro kg und Kind B 0,40 N pro Tag, also $\frac{0,40}{10} = 0,040$ g pro kg und Tag.

Aber auch bei der Annahme, dass das resorbirte Eiweiss allein beim Vergleich herangezogen werden sollte, kommt die günstige Wirkung der kleinen Eiweissmenge der Muttermilch deutlichst zum Ausdruck. Denn von 100 Theilen Resorbirten wurden beim Brustkind 38,8, beim Kuhmilchkind 18,1 pCt. zum Ansatz gebracht.

Die Nahrungsmenge beider Kinder war sich im Energiewerth ausserordentlich ähnlich, grössere Unterschiede zeigt der Eiweissgehalt der Nahrung.

Tägliche Aufnahme in g:

	N	Fett	Milchzucker
Kuhmilchkost	4,26	32,9	74,8
Brustkind B	1,99	37,7	85,5

Die N-freien Stoffe differiren um einiges, das eine Kind (C) hat um 4,8 g weniger Fett als das andere (isodynam = 11,1 g Milchzucker), und um 10,7 g weniger Milchzucker verbraucht.

Wir sehen, was wir bereits früher, wenn auch nicht so gesichert aussprechen konnten[1]), den Unterschied zwischen Brust- und Kuhmilchernährung hier auf's Neue bestätigt.

Die vorliegenden Untersuchungen dürften Gelegenheit geben, uns etwas eingehender über die Verwerthung des Eiweisses bei der Kinderernährung auszusprechen.

Das mit der Nahrung zugeführte und resorbirte Eiweiss dient ganz verschiedenen Functionen.

Das Eiweiss, welches wir dem Kinde bei der Ernährung reichen, wird verbraucht einmal um das im Hungerzustande sonst zu Ver-

1) Zeitschr. f. Biol. XXXVI. S. 342.

lust gehende Eiweiss zu ersetzen, diese Menge wird nach den Thierversuchen schwer ersetzt durch einfache Eiweisszufuhr, leichter durch Eiweiss und Fett, am besten durch Eiweiss und Kohlehydrat. Die Menge des im Hunger zersetzten Eiweisses kann unter Umständen durch alleinige Gabe reichlicher Kohlehydrate stark herabgedrückt werden, ein Beweis, dass keineswegs immer all' dieses Eiweiss nur wieder durch Eiweisszufuhr gedeckt werden muss.

Das hängt aber mit dem Fettbestande des Thieres zusammen. Je fettärmer das Thier, um so mehr Eiweiss muss für das fehlende Fett im Hunger in die Zersetzung treten, bis fast ausschliesslich Eiweiss zerstört wird[1]) Das ist aber ein Eiweissverbrauch, der mit dem zweckmässigsten kleinsten Verbrauch eigentlich nichts zu schaffen hat.

Ein gewisses Minimum von Eiweiss ist als Ersatz also nothwendig. Ueberlegt man sich die Verhältnisse beim Kinde, so muss man sagen, dass die Brusternährung, indem sie den Eiweissumsatz auf 4 bis 7 pCt. des gesammten Energieverbrauchs herabdrückt, an sich Erstaunliches leistet. Bei hungernden Thieren ist man gewöhnt, auch bei gutem Fettpolster eine etwas grössere Betheiligung des Eiweisses am Kraftwechsel zu sehen.

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet ist das Resultat unseres 5. Versuchstages, an welchem das Kind nur Thee bekam, höchst bedeutungsvoll. Als wir dem Kinde gar kein Eiweiss reichten, hatte dasselbe kaum eine grössere N-Ausscheidung wie vorher bei Eiweisszufuhr, mit anderen Worten, es liegt hier eine eminent ökonomische Verwerthung des Eiweisses vor. Das Kind brauchte zu seiner Nahrung nicht mehr Eiweiss zu erhalten, als es ohne jede Eiweisszufuhr verbraucht hätte, und dabei war dieser Eiweissverbrauch relativ, zum Gesammtstoffwechsel betrachtet, ein ausserordentlich kleiner, nebenbei offenbar ein Beweis für den günstigen Ernährungszustand des Kindes überhaupt.

Der Gedanke, dass ein Kind, namentlich in der frühesten Lebensperiode, mit einem geringeren Eiweissminimum auskommen könne als späterhin, ist zum mindesten ventilirbar. Wir haben oben bemerkt, dass von dem Eiweissminimum bei Thieren sich immer noch bei reichlichen Kohlehydratgaben etwas ersparen lässt.

Die Ausnutzung und Verwerthung des Eiweisses der Nahrung für den Ersatz des im Hunger zu Stande kommenden Eiweissverlustes ist, wie neue Versuche von Rubner und Peters[2]) an ausgewachsenen Thieren ergeben haben, keine constante Grösse, sondern der Körper begnügt sich mit weniger Eiweisszufuhr bei gleichem Hungerminimum, je ärmer er an Eiweiss geworden ist, also im späteren Hungerstadium. Der Körper zieht also hier, wo es ihm dringend nöthig wird, das Eiweiss stärker an, als im gut genährten Zustande. Diese Erfahrungen legen, wie mir scheint, zum

1) S. bei Rubner, Zeitschr. f. Biol. XVII. S. 239 u. E. Voit, Ibid. XLI. S. 517.

2) Dieselben werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.



mindesten den Gedanken nahe, es könnte auch der wachsende Organismus mit etwas anders gestalteten Kräften in dieser Hinsicht ausgerüstet sein, und mit Rücksicht auf die Wichtigkeit des Wachsthums dieses durch bessere Ausnutzung der Kost für die Zwecke der stofflichen Erhaltung indirect begünstigen.

Somit setzt sich der Eiweissverbrauch unseres Versuchskindes B. wahrscheinlich und überwiegend nur aus zwei Componenten zusammen: aus dem eben erörterten Ersatz für das im Hunger zu Grunde gehende Eiweiss und dem zum Ansatz verbrauchten.

Wenden wir uns also zunächst diesem zweiten Factor, der auf den Eiweissverbrauch von Einfluss ist, zu.

Das Wachsthum besteht in erster Linie in einer Anziehung des Eiweisses aus dem Säftestrom und in seiner Addition zu der lebenden Substanz.

Ueber die Art dieser Anfügung und der Möglichkeit verschiedener Modalitäten wollen wir hier hinweggehen.

Natürlich kann der Organismus nur wachsen, wenn er genügend Nahrung erhält, aber die vorhandene Nahrung bestimmt nicht allein das Wachsthum, denn dieses kann künstlich in der späteren Lebenszeit in keiner Weise und durch keine noch so üppige Eiweisszufuhr wieder belebt werden.

In soweit es sich um eine noch nicht der Wachsthumskraft genügende Eiweisszufuhr handelt, wird natürlich die Menge der Zufuhr und die Concentration des Eiweissstromes im Blute Einfluss auf den Ansatz üben können.

Mit einer solchen Erscheinung haben wir es im Falle B und C offenbar auch zu thun, nach reichlicher Milchzufuhr hätte sich bei den Brustkindern vermuthlich der Ansatz gegenüber den Leistungen der Kuhmilch noch gesteigert.

Sind aber einmal die Wachsthumsaffinitäten gesättigt oder nahe daran, so wird sich wahrscheinlich auch die Geschwindigkeit der Anziehung vermindern, das Eiweiss kreist länger und wird so anderweitigen Einflüssen ausgesetzt.

Die Wachsthumskraft nimmt von Woche zu Woche ab, der Ansatz wird aus inneren Gründen, die in der Zelle liegen, stetig kleiner und verliert sich schliesslich ganz. Die Wachsthumskraft ist beim Riesen eine andere als beim Zwerg, bei dem sie sich rasch erschöpft. Es wird jedem ein bestimmter Theil einer solchen Wachsthumskraft für die Nährstoffe zur Organbildung vererbt. Man kann die Aeusserungen der Wachsthumskraft hemmen, oder durch Beseitigung von Hemmnissen die natürlichen Kräfte sich entfalten lassen; sie ergänzen und steigern, wo sie fehlen, kann man bisher nicht.

Mit diesen, aus den allgemeinen Wachsthumsgesetzen ohne Weiteres abzuleitenden Sätzen steht unsere experimentelle Erfahrung ganz im Einklang. Das Wachsthum äusserte sich am kräftigsten bei dem jüngsten Kinde trotz der gleichfalls recht geringen Zufuhr an Nahrung überhaupt und wird später (Kind B) bei Verdoppelung des Körpergewichts schon beträchtlich kleiner.

Neben Stoffersatz und Wachsthum dient das Eiweiss in den meisten

Fällen noch einer dritten Function, es wird verbrannt, und wirkt wie die sonstigen Nahrungsstoffe. Diese sogenannte Verbrennung bedarf noch einer näheren Erläuterung.

Der Eiweissverbrauch (V) ist gleich der Summe der zum Ersatz (Eiweissminimum) nöthigen Menge E, der zum Wachsthum dienenden W und der dem Umsatz und der Zersetzung anheimfallenden Z. $V = E + W + Z$.

Beim Kind scheint mit Stoffersatz und Wachsthum ($E + W$) allein die Rolle des Eiweissverbrauchs zu Ende zu sein, je mehr es reift, und beim Erwachsenen tritt die Eiweisszerstörung (Z) aus anderen Gründen in die Erscheinung.

Das im Blut und den Säften kreisende, aber nicht zu stofflichen Zwecken — Ersatz und Wachsthum — benutzte Eiweiss wird sehr rasch einer Zerstörung anheimfallen, die sich zunächst auf eine einfache Spaltung in einen N-haltigen und N-freien Theil beschränken dürfte[1]). Dieser Process ist ein solcher, bei dem verhältnissmässig wenig Energie frei wird, der Umsatz der letzteren lässt sich aber aus gewissen Vorgängen des Gesammtstoffwechsels ableiten[2]). (Dynamische Wirkung des Eiweisses.)

Der Vorgang ist von Rubner als ein fermentativer aufgefasst worden[3]), eine Anschauung, die auch von M. Gruber vertreten wird, und durch die Auffindung gewisser eiweissspaltender Fermente von Seiten Kossel's eine weitere Stütze erhält.

Das Eiweiss, welches über den Bedarf des Ersatzes (E) und des Wachsthums (W) hinaus aufgenommen wird, vertritt dann die sonst verbrauchten Nahrungsstoffe, Fett oder Kohlehydrat, ist also in gewissem Sinne eine überflüssige Zufuhr und zudem unter Umständen durch die dynamischen Wirkungen ein an sich entbehrlicher Energieverbrauch[4]).

Diese zerstörende Wirkung auf Eiweiss (Z) macht sich neben dem Eiweissverbrauch für das Eiweissminimum (E) beim Erwachsenen allein geltend, wenn nicht temporär für etwa vorher zu Grunde gegangenes Eiweiss ein Wiederersatz, also ein dem Wachsthum ähnlicher Vorgang, durch die körperlichen Verhältnisse bedingt ist.

Der Körper ist im Stande, ausserordentlich grosse Mengen von Eiweiss zu zersetzen, er entledigt sich des im Ueberschuss zugeführten Eiweisses zum Mindesten durch die Spaltung und eventuelle Aufspeicherung der N-freien Reste, den er als Reservestoff (Glykogen oder Aehnliches) abzulegen befähigt ist.

Ob wir zu diesem Behufe über gleichbleibende Fermentmengen im Körper verfügen, ob Eiweisszufuhr die Bildung der eiweisszersetzenden Fermente anregt, sind zur Zeit offene Fragen. Aus dem Fehlen der Eiweissmast grösseren Stils und dem Bestehen der Fettmast von bisweilen unglaublichem Umfange ersieht man aber doch, dass der Körper durch seine Organisation sich jeder unnöthigen und unerträglichen Ueber-

1) S. Rubner, Zeitschr. f. Biol. XIX. S. 391.
2) Gesetze des Energieverbrauchs. S. 313ff.
3) Physiologie der Nahrung und Ernährung in v. Leyden's Handbuch. S. 80.
4) Gesetz. des Energieverbrauchs. S. 119.

fluthung mit Eiweiss (die wir übrigens beim Menschen kaum erzielen können) entledigt.

Die allmälige Abnahme des Wachsthums bei der Entwicklung kann man durch die Annahme eines allmäligen Anwachsens der eiweissspaltenden Fermente nicht erklären, denn über diese verfügt schon das Thier in den allerfrühesten Zeiten seiner Entwicklung, und zwar im vollsten Umfange wie später.

Die Eigenartigkeit des kindlichen Eiweissstoffwechsels besteht darin, dass er sich fast nur auf den Verbrauch von Eiweiss zum Wiederersatz der Verluste (E) und Wachsthum beschränkt (W).

Daraus folgt weiter, dass bei dieser Art der Ernährung die dynamische Wirkung des Eiweisses im Kraftwechsel annähernd = 0 wird, der Aufbau des Körpers also sozusagen nach dem ökonomischesten Princip geleitet wird.

II. Der Kraftwechsel.

Die Bilanz des Kraftwechsels lässt sich im vorliegenden Falle in sehr bequemer Weise berechnen. Da das Kind die ihm täglich gereichte Muttermilch aufbrauchte und noch dazu 2,1 g Kohlenstoff vom Körper — den man als Glykogen „oder Fettkohlenstoff" betrachten kann — dazuschoss, ergiebt sich die Energiezufuhr aus dem Kalorienwerth der Milch, vermehrt um den Verbrennungswerth der eben genannten 2,1 g Kohlenstoff.

Von dieser Einnahme ist in Abzug zu bringen der Werth des zum **Wachsthum** verbrauchten Eiweisses, ferner der Werth für die Abfallsproducte Harn und Koth.

Direct untersucht wurde kalorimetrisch Milch, Harn und Koth, für Eiweissansatz und Kohlenstoffabgabe liessen sich die entsprechenden kalorischen Werthe um so leichter und mit zureichender Genauigkeit angeben, als diese Correcturen im Verhältniss zu den energetischen Umsetzungen im Ganzen von keinem Belange sind.

Nachstehende Tabelle enthält die nöthigen Angaben.

Tabelle 8.

Bilanz des Kraftwechsels (2., 3., 4. Tag) im Mittel.

Milch trocken aufgen.	1 g liefert Cal.	a Cal. aus Milch	b dazu f. verbr. Fett i. Körper	Summe a u. b	N-Ansatz in g	c Wärmewerth dies Ansatz.*	Harn-N	1 N im Harn giebt	d Summe d. Cal. im Harn	Kothtrockens.	1 g Koth liefert Cal. **	e Summe der Cal. im Koth	Summe c, d, e
128,3	5,371	689,1	25,9 ***	715,1	0,46	17,38	1,13	11,19	12,63	5,39	4,575	24,6	54,61

* 1 N als Ansatz = 37,8 Cal. — ** Nach dem Mittel früherer Versuche. — *** Oder in 1 C = 9,43 Cal. bei Glykogen = 2,1 × 9,43 = 19,8 Cal.

Aus vorstehender Tabelle folgt als Ergebniss:

Kalorien in der verzehrten Milch und Fett vom Körper [event. Glykogen[1])] 715,1

Ausgaben an Harn und Koth, sowie Correctur für den Eiweissansatz 54,6

wirklicher Kraftwechsel 660,5

bei einem Körpergewicht von 9,77 kg trifft auf 1 kg per 24 Stunden 67,60 Kal., auf 1 qm Oberfläche 1219 Kal.

Die Grösse des Umsatzes interessirt uns weniger für den concreten Fall allein, als vielmehr durch seine Beziehung zu den Umsetzungen und dem Energieverbrauch von Kindern bei anderer Ernährung oder derselben Ernährung unter anderen Lebensumständen.

Ist auch die Messung des Kraftwechsels selbst die einwandfreieste Methode für die Bewerthung der wesentlichsten Lebensleistungen, so finden noch immer und mit einer gewissen Berechtigung die respiratorischen Leistungen Beachtung, und von diesem Gesichtspunkte ausgehend mag es erlaubt sein, vorerst nochmals zurückzugreifen auf die Kohlensäureausscheidung und mit Rücksicht auf letztere einen Vergleich unseres neuen Experiments mit den früheren Ergebnissen durchzuführen.

Nachfolgende Tabelle giebt die Werthe der CO_2-Ausscheidung, berechnet für den einzelnen Tag; wir nehmen aber wie sonst als maassgebend das Mittel des 2., 3. und 4. Tages.

Tabelle 9.

Tag	Gewicht im Mittel	pro 1 qm Oberfläche CO_2 in 1 Std.	Mittel 2—4
1.	9,73	21,42	—
2.	9,78	16,84	
3.	9,79	17,45	17,39
4.	9,74	17,90	
5.	9,63	17,66	—

Oberfläche 0,542 qm p. 1—4 Tage, Oberfläche 0,538 qm am 5. Tage.

Wir vergleichen die Ergebnisse mit unseren früheren Untersuchungen an anderen Kindern. Dabei zeigt sich als CO_2-Ausscheidung für gleiche Körperoberfläche gerechnet:

	Körpergew. in kg.	CO_2 p. 1 qm Oberfl. in 1 Stunde
Atrophisches Kind . . .	3	17,1
Brustkind	5	13,5
Kuhmilchkind	8	15,9
Brustkind	10	17,4

1) S. Notiz der Tabelle.

Wie schon aus den eingangs gemachten Darlegungen zu erwarten war, ist die Kohlensäureausscheidung des unruhigen Brustkindes dieser Versuchsreihe nicht unerheblich grösser als die eines ihm sonst im Gewicht nahestehenden Kindes von 8 kg und des Brustkindes der früheren Versuchsreihe.

Dasselbe Ergebniss, nur eben exacter, giebt uns der Vergleich des Kraftwechsels selbst.

Die entsprechenden Kraftwechselwerthe sind folgende, wobei wir bemerken, dass die zum Wachsthum verwertheten Stoffe, der Ansatz, bei der Berechnung in Abzug gebracht worden sind.

	pro 1 qm Oberfläche u. pro Tag Cal.	Gewicht des Versuchs-Kindes in kg.
Atrophisches Kind (Kuhmilch) . . .	1090	3
Brustkind	1006	5
Kind (Kuhmilch)	1143	8
„ (Brust, dieser Versuch) . .	1219	10

Da hier alle Ungleichheiten der Grösse der Kinder durch Rechnung beseitigt sind, lässt sich ein Vergleich der Versuchsergebnisse genügend einwandfrei durchführen. Es kommt vor allem darauf an, die Grösse des durch die Unruhe des Kindes bedingten Kraftwechsels zu schätzen. Zu einem solchen Vergleiche können die beiden Brustkinder dienen. Das früher von uns beobachtete hatte einen Kraftwechsel von 1006 Kal. pro 1 qm Oberfläche, in dieser Versuchsreihe finden wir aber 1219, thatsächlich, wie wir erwartet, mehr als bei dem ruhigen Kinde. Das Mehr des Kraftwechsels durch die grössere Lebhaftigkeit des Kindes beträgt somit im Tagesdurchschnitt + 21,1 pCt. und ist dies ein für biologische Vorgänge recht erheblicher Zuwachs.

III. Die Wasserausscheidung.

Bei Betrachtung der Ausscheidung des Wassers können wir über das im Harn und Koth abgegebene Wasser kurz hinweggehen. Unser Versuchskind bietet dasselbe Bild, wie es beim Säugling die Regel zu sein scheint, eine grosse Masse von Wasser tritt im Harn aus dem Körper, der letztere ist dementsprechend blass und enthält wenig feste Bestandtheile. Aber auf einen anderen Punkt lenkt sich unsere Aufmerksamkeit, auf die Ausscheidung des Wasserdampfes durch Haut und Lunge[1]).

Dieselbe bietet dieses Mal ganz besonderes Interesse.

Dieses ist das erste Kind, welches von der Lungengymnastik durch Schreien, wenn es wach war, einen erheblichen Gebrauch machte. Zweifellos ist dies auch die Ursache einer vermehrten Wasserdampf-

1) Temperatur und Feuchtigkeit schwankt sehr wenig im Versuch.

22°	56 pCt.
23°	52 „
22°	40 „
22°	49 „
21°	60 „

ausscheidung. Dazu bedarf es gar keiner directen Messung, denn sobald das Kind stärker zu schreien anfing, beschlug sich der Respirationskasten vorübergehend mit Wasser, das aber in der nächsten Ruheperiode wieder verdunstete und mit der Ventilationsluft abgeführt wurde. Freilich wird beim Schreien und der Unruhe des Kindes keineswegs nur durch den Athemprocess mehr Wasserdampf abgegeben, sondern auch wegen vermehrter Wärmeproduction durch die Thätigkeit und Spannung der Muskeln, die bei dem Schreiact in Action treten und durch anderweitige mehr oder minder wechselnde Mitbewegungen.

Der Eine von uns hat bei einem Manne mittleren Körpergewichts bei 20° und einer Feuchtigkeit von 50 pCt. gefunden, dass durch die Lunge allein folgende Wasserdampfmengen austreten[1]):

bei ruhigem Athmen . . . 17 g pro Stunde,
" tiefem " . . . 19 g " "
" lautem Lesen. . . . . 28 g " "
beim Singen . . . . 34 g " "

Derselbe Mann gab bei 22° Wärme und 50 pCt. Feuchtigkeit in der Ruhe und bei gleichmässiger Athmung 22 g Wasser durchschnittlich durch Haut und Lunge ab, wie andere Versuche ergeben haben. Im Vergleich hierzu zeigt demnach die lebhaftere Lungenventilation zweifellos einen nicht unerheblichen Zuwachs an Wasserdampfausscheidung; dass aber unter geeigneten Verhältnissen die Haut als Ausscheidungsorgan viel mehr leistet als die Lunge, ist allerdings eine leicht zu beweisende Thatsache. —

Wir dürfen also wohl annehmen, dass bei den Kindern durch das Schreien schon wegen der Zunahme des geathmeten Luftvolums ein immerhin erheblicher Wasserverlust eintritt.

Die eine Thatsache, dass dieses Kind reichlich mehr Wasser abgab, als andere, unter den nämlichen Bedingungen gehaltene, können wir leicht beweisen. Wir geben in Nachstehendem tabellarisch die nöthigen Daten.

Um die ungleiche Grösse der Versuchskinder auszuschalten, sind alle Werthe auf gleiche Oberfläche gerechnet.

Tabelle 10.

	kg	Temp.	pCt. Feuchtigk.	Zahl der Versuche	g Wasser pro 1 qm
Säugling Muttermilch	5	21	38	5	546
" Kuhmilch	7,5	20	42	7	735
" Muttermilch	9,8	22	50	3	849

Die Mehrausscheidung an Wasser ist ganz unerkennbar, auch wenn wir, um eine möglichst sichere Vergleichsbasis zu gewinnen, die beiden ersten Versuchsreihen des Brustkindes und des Kindes mit Kuhmilchkost

1) Rubner, Arch. f. Hyg. XXXIII. Bd. 154.

zusammenlegen (= 640 g im Mittel pro 1 qm), finden wir immer noch eine Steigung um + 32,6 pCt.

Diese starke Wasserdampfabgabe bedingt auch offenbar eine andere Vertheilung der Wärmeabgabe, weil diese letztere nicht in demselben Maasse wie die Wasserabgabe gestiegen ist. Man findet bei diesem Kinde 45,1 pCt. des gesammten Kraftwechsels gedeckt durch die Wasserverdunstung, eine für diese Temperatur und Feuchtigkeit recht hohe Zahl.

Durch das Schreien des Kindes wächst die Wasserdampfabgabe eines Kindes offenbar rascher, als die durch die Schreiarbeit bedingte körperliche Leistung die Wärmeproduction steigert.

Der Wassergehalt des Körpers ist kein absolut constanter, zeitweise kann von dem Vorrath abgegeben werden, zeitweise im Körper Wasser zurückbleiben und die Organe wässeriger machen. Diese Thatsachen sind schon lange bekannt, aber man hat in neuerer Zeit dieser Frage ein erhöhtes Interesse zugewandt. Die Veränderungen sind theils solche, welche ohne weitgehende Störungen der normalen Functionen verlaufen können, theils kommen pathologische Zustände zur Erscheinung, unter denen die Wirkungen der Wasserentziehung die bekannteren sind. Die Vorgänge hängen zum Theil mit Ernährungszuständen zusammen, zum Theil mit Einwirkungen meteorologischer Einflüsse, zum Theil sind aber die wirkenden Ursachen noch gar nicht näher bekannt.

Die Wasserbilanz lässt sich in unserem Versuche ganz befriedigend aufstellen.

Tabelle 11.
Wasserbilanz (2., 3., 4. Tag).

Wasser in Milch	Oxydat.-Wasser	Summe der Aufnahme	Wasserabgabe			Summe	Differenz +
			Harn	Koth	Respir.		
1125	89	1214	616	40*	460	1116	98

* 2, 3, 4 getrennt berechnet, nicht wie sonst im Mittel von 1—4. Dies ist nothwendig, weil ja die Bilanz des 2., 3., 4. Tages für sich berechnet werden muss.

Die Wasseraufnahme setzt sich zusammen aus dem Wasser der verzehrten Milch und dem bei der Verbrennung der Milch im Körper entstandenen sogenannten Oxydationswasser, die Ausgaben bestehen in dem Wasserverlust durch Respiration, Harn und Koth.

Zur Berechnung bemerken wir Folgendes:

Das Oxydationswasser, welches die Nahrungsmittel im Körper bei der Verbrennung liefern, ist für Fett (Butterfett) und Milchzucker genau anzugeben.

Eür das Eiweiss ist die Angabe weniger sicher, weil wir keine besondere Analyse des Wasserstoffs für Harn und Koth ausgeführt haben.

Im Casein trifft, der elementaren Zusammensetzung gemäss, auf 1 N 4,25 g Oxydationswasser, wovon das Oxydationswasser, welches im Harn steckt und in den Kothantheilen, noch besonders berechnet werden müsste.

Man könnte dabei etwa den Harn und Koth nach Fleischfütterung in Parallele ziehen. Im Fleischharn trifft auf 1 N 1,6 Thl. Oxydationswasser.

Für den Koth kann man nur annehmen, dass die specifischen Kothantheile sich alle wie der aus Verdauungsrückständen bestehende Fleischkoth zusammensetzen, aber Milchkoth enthielt noch darüber hinaus so reichlich Fett (= 6 pCt. Zusatz), dass dieser Umstand nicht übersehen werden darf.

Wir stellen daher folgende Rechnung für das Oxydationswasser auf:

		Oxydationswasser
N-Umsatz = 1,6 g × 4,25		= 6,8 g
davon ab für 1,1 N-Umsatz im Harn selbst 1,1 × 1,6 .		= 1,8 g
bleibt für einen Tag		= 5,0 g
dazu für Butterfett (1 g = 1,07)		= 40,3 g
„ „ Milchzucker (1 g = 0,58)		= 46,7 g
„ „ 2,6 g Körperfett		= 2,8 g
Summe		= 94,8 g
davon ab für den Koth [1 N = 9 Oxydationswasser[1])] 0,4 × 9	= 3,6 g	
davon ab für 6 pCt. Verlust des Fettes im Koth	= 2,4 g	
	= 6,0 g	6,0 g
bleibt als Oxydationswasser		= 88,8 g

Man sieht, die zweifelhaften Posten bei dieser Correctur sind so belanglos, dass es sich nicht lohnt, noch weiter darüber Worte zu verlieren. Wir sehen also rund 89 g als Menge des Oxydationswassers an.

Die Rechnung ergiebt demnach (s. Tab. 11), dass 98 g Wasser im Körper verblieben sind, und zwar als Durchschnitt der Umsetzungen der drei Tage (2., 3., 4.).

Wir müssen zurückgreifen auf die früheren Stoffwechselergebnisse.

Wir fanden täglich 0,46 N[2]) als Ansatz — Gewichtsvermehrung, und 2,1 g Kohlenstoff = 4,7 Glykogen (ca. 2,6 g Fett) als Gewichtsminderung.

Also folgende Aufrechnung in runden Zahlen:

Gewichtszunahme:	Gewichtsabnahme:
98 g Wasseransatz	5 g Glykogen
3 g Caseinansatz	
101 g	
— 5 g	
Soll = 96 g Zuwachs.	

Thatsächlich betrug das Gewicht am Ende des 4. Tages 9760 g,
und am Beginn des 2. Tages . . . . 9510 g,
somit mehr . . . 250 g.

1) Zahl für Fleischkoth.

2) Casein = 15,5 pCt. N; 1 N also = 6,5 g trockenes Casein.

Für 3 Tage und für einen Tag + 83 g,
damit stimmt die Rechnung „ + 96 g genügend überein, wenn man bedenkt, auf wie viele Einzelbeobachtungen sich eine solche Bilanz gründen muss.

Im Uebrigen sind wir in der Lage, eine Fehlerquelle in ihrer Grösse noch genügend scharf einzuschätzen. Wir haben in der Tabelle 3 S. 6 den unmittelbar gewonnenen Harn und nicht den im Waschwasser enthaltenen Antheil angegeben. Dieser letztere lässt sich berechnen. Aus den analytischen Werthen ergiebt sich im Mittel eine Tagescorrectur von 2,1 pCt.; für 616 g Harnwasser $= \left(\frac{616 \times 2,1}{100}\right) = + 12,9$ g.

Steigt die Menge der Wasserabgabe somit um rund + 13 ccm, so ändert sich die Bilanz 1214 (S. o. S. 22) — 1116 in 1214 g,

— 1129 g,
= 85 g.

Somit folgt in Modification der obigen Zahlen:

	Gewichtszunahme:	Gewichtsabnahme:
nach der Wasserbildung	85 g Wasser	5 g Glykogen
	+ 3 g Casein	
	= 88	
	5	
Soll	= 83 g Gewichtszuwachs pro kg,	
gefunden	83 g pro kg.	

Wir haben hier also einen Fall, in welchem vorübergehend eine Wasseranspeicherung eintritt. Nur ein Theil dieses Wassers kann durch Bindung beim Wachsthum erklärt werden. Denn 0,46 N als Organansatz gerechnet, konnten nach den Beobachtungen des Einen von uns an Thieren kaum mehr als 15 g Wasser in Anspruch nehmen. Diese von 83 bezw. 94 (s. o.) abgezogen, giebt immer noch 68 bezw. 79 g Wasseransatz (= 0,7—0,8 pCt. des Gesammtgewichts des betreffenden Kindes).

Dieses Beispiel zeigt aufs Neue, wie unsicher einfache während einiger Tage ausgeführte Gewichtsbestimmungen zur Beurtheilung des Körperzustandes eines Kindes sind.

IV. Der physiologische Nutzeffect der Muttermilch.

Bei den spärlichen Kenntnissen von der energetischen Verwerthung der Muttermilch mag noch der physiologische Nutzeffect für unser Versuchskind (B) den Werthen des früher beobachteten Kindes (A) gegenübergestellt sein.

Unter physiologischem Nutzeffect hat man bekanntlich die Zahl zu verstehen, welche angiebt, wie viel von 100 eingeführten Kalorien im Körper wirklich verwerthet werden können. Durch den Harn und durch die Kothbildung verliert jedes Nahrungsmittel mehr oder minder grosse Antheile an Energie.

In nachfolgender Tabelle sind die Zahlenergebnisse eingetragen:

Tabelle 12.
Von 100 Cal.

	A	B
Verlust insgesammt	8,4	6,0
„ durch Harn	2,6	2.5
„ „ Koth	5,8	3,6

Die beiden in Vergleich gestellten Brustkinder zeigen demnach geringfügige aber zweifellose Verschiedenheiten in Ausnutzung der Milch.

Der Nutzeffect war bei A 91,6 pCt.
„ B 94,0 „

B gewann also stets um 2,4 pCt. mehr Energie für den Körper als A. Der Grund muss entweder in einer besonders günstigen Beschaffenheit des Kindes B oder aber in Milchverschiedenheiten, die analytisch noch nicht aufzudecken sind, gesucht werden.

II.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie und aus der propaedeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag.

Ergebnisse experimenteller und klinischer Untersuchungen über den Vorhofvenenpuls bei Extrasystolen.

Von

Prof. **H. E. Hering** in Prag.

In einem Vortrage (1) vom 14. December 1900 machte ich darauf aufmerksam, dass uns die Analyse der Venenpulscurve Anhaltspunkte für die Entscheidung der Frage geben wird, welche Herzabtheilung als Ausgangspunkt der jeweiligen Unregelmässigkeit des Herzens anzusehen ist. Diese Voraussage hat sich im vollsten Maasse als richtig erwiesen, wovon ich mich schon im folgenden Jahre auch an der Hand klinischer Fälle überzeugen konnte, von welchen Dr Pan in der folgenden Arbeit aus historischen Gründen einen (Fall 1) mit aufgenommen hat.

In demselben Jahre hat, veranlasst durch meinen Hinweis, D. Gerhardt auf dem XIX. Congress für innere Medicin in der Discussion über einen klinischen Fall berichtet, in welchem er die Venenpulscurve zur Entscheidung jener Frage herangezogen hatte. Im März 1902 veröffentlichte er (2) die zugehörigen Curven.

Im November 1903 schickte mir J. Mackenzie (3) sein im Jahre 1902 verfasstes Werk „The Study of the Pulse", in welchem der Autor den Venenpuls so vielfach zur Erklärung der Unregelmässigkeiten des Herzens herangezogen hatte, dass es auf den ersten Blick fast überflüssig erschien, unsere schon begonnenen Studien über das Verhalten des Venenpulses bei Extrasystolen fortzusetzen. Die genaue Durchsicht jenes Werkes konnte mich jedoch von dem schon gefassten Plane, den Venenpuls bei Extrasystolen klinisch und experimentell ausführlich zu studiren, durchaus nicht abbringen, denn experimentell hatte J. Mackenzie diesen Gegenstand nicht bearbeitet, vom klinischen Standpunkt blieb immer noch reichlich zu thun übrig und in der Deutung so mancher Beobachtungen konnte ich mit J. Mackenzie nicht übereinstimmen.

Da dem Experimentalpathologen in Prag gleichzeitig auch eine Klinik zur Verfügung steht, war ich in der angenehmen Lage, das Studium des Venenpulses bei Extrasystolen von zwei Seiten in Angriff zu nehmen. So habe ich diesen Gegenstand in Gemeinschatt mit dem Assistenten des Institutes Dr. Rihl experimentell, und in Gemeinschaft mit dem Assistenten der propädeutischen Klinik Dr. Pan klinisch bearbeitet. Den beiden Herren, welche es übernahmen, die bezüglichen, im Folgenden zum Abdruck gebrachten Mittheilungen abzufassen, möchte ich an dieser Stelle für ihre eifrige Mitarbeit meinen besten Dank sagen. Ich habe es übernommen, den beiden Mittheilungen einige Worte vorauszuschicken, die experimentell gewonnenen Ergebnisse mit den klinischen Beobachtungen gemeinsam zu erörtern, und die über diesen Gegenstand vorhandene, übrigens noch sehr spärliche Literatur zu besprechen.

Unsere Arbeiten waren am Ende des Wintersemesters dieses Jahres abgeschlossen. Dass ihre Veröffentlichung erst jetzt erfolgt, hat darin seinen Grund, dass wir, Prof. Kraus und ich, schon mit dem Plane der Herausgabe dieser Zeitschrift umgingen, der jetzt seine Verwirklichung gefunden hat.

Die folgenden zwei Mittheilungen habe ich für diese Zeitschrift auch aus dem Grunde aufgehoben, weil sie in charakteristischer Weise ein Beispiel dafür bieten, wie wir hier in Prag bestrebt sind, ein pathologisches Gebiet gleichzeitig klinisch und experimentell zu erforschen. Mein Fach, welches den nur historisch noch berechtigten Namen „allgemeine und experimentelle Pathologie“ führt, wird hier in Prag als pathologische Physiologie aufgefasst, und zum Zwecke des Unterrichtes wie der Forschung Klinik und Experimentalinstitut herangezogen. Eine Frucht dieser, sozusagen von einem Centrum ausgehenden zweifachen Forschungsweise, deren Ergebnisse sich wieder in demselben Centrum zur inneren Bearbeitung vereinigen, ist in den folgenden Mittheilungen enthalten.

Die einzelnen Wellen des Venenpulses.

Die Voraussetzung für die Analyse des unregelmässigen Venenpulses ist die Kenntniss der Entstehungsweise der einzelnen Wellen des regelmässigen Venenpulses. Da hierüber noch keine vollständige Uebereinstimmung vorhanden ist, besonders aber, da J. Mackenzie in der Deutung einer dieser Wellen — nach seiner Bezeichnungsweise ist es die Welle v — von den meisten Autoren ganz abweicht, habe ich mich auch mit der Entstehungsweise der Venenwellen, besonders eingehend mit jener Welle experimentell beschäftigt.

Auf dem letzten Congress[1]) für innere Medicin bin ich bereits gegen seine Auffassung, dass es schon bei ganz geringer Stauung zu einer

1) Wie ich den eben erschienenen Congressverhandlungen entnehme, ist eine kurze Inhaltsangabe meines Vortrages über die ventrikeldiastolische Welle daselbst abgedruckt. Diese rührt nicht von mir her, da ich auf die Veröffentlichung dieses Vortrages an dieser Stelle verzichtet hatte. Ich bemerke dies nur, weil in jener Inhaltsangabe einiges Unzutreffende steht.

Tricuspidalinsufficienz und in Zusammenhang damit zu einer von der Kammer ausgehenden rückläufigen Blutwelle (positiver Venenpuls) kommt, aufgetreten.

Weitere, seit jener Zeit angestellte experimentelle Untersuchungen, welche zum Theil unter dem Titel „Die Untersuchung des Venenpulses am isolirten, künstlich durchströmten Säugethierherzen" erscheinen werden, haben mir weiter bestätigt, dass die Ansicht von J. Mackenzie nicht zutreffend sein kann, und haben mich belehrt, dass die Welle, welche ich nach D. Gerhardt vorübergehend ventrikeldiastolische Welle genannt hatte, ihren Namen nicht mit Recht führt, denn wenn sie auch oft erst später in Erscheinung tritt, so entsteht sie doch schon zur Zeit der Ventrikelsystole und ist eine Stauungswelle, daher ich die frühere Bezeichnung durch die richtigere: Ventrikelstauungswelle ersetzt habe.

Dadurch, dass J. Mackenzie nicht erkannte, dass er zwei auf verschiedene Weise entstandene Wellen mit demselben Buchstaben v bezeichnete, ist das Verständniss vieler seiner Venenpulscurven erschwert; in sehr vielen seiner Fälle handelt es sich garnicht um positiven Venenpuls, als welchen er die Welle auffasst, sondern um die ebengenannte Ventrikelstauungswelle.

Da die von J. Mackenzie mit v bezeichnete Welle eine zweifache Entstehungsweise hat, bei welcher aber immer der Ventrikel (v) eine Rolle spielt, habe ich die eine Welle als Ventrikelstauungswelle (vs-Welle) von der anderen Welle, welche ich Ventrikelpulswelle (vp-Welle) nenne und die nach der üblichen Bezeichnung dem positiven Venenpuls entspricht, auch in der Bezeichnungsweise von einander getrennt.

Eine vp-Welle giebt es beim normalen Venenpuls nicht, dieser zeigt vielmehr folgende zwei Wellen:

1. Die Vorhofwelle, kurz a (atrium) -Welle genannt, welche entsprechend dem Beginne der Vorhofsystole ansteigt und entsprechend dem Beginne der Vorhofdiastole absteigt.

2. Die Ventrikelstauungswelle, kurz vs-Welle genannt, welche nach dem Ablaufe der Vorhofdiastole ansteigt und dadurch entsteht, dass zur Zeit der Kammersystole und des damit verbundenen Tricuspidalklappenschlusses das Vorhofblut eine Abflussbehinderung erfährt, sich also vor der Kammer während ihrer Systole staut, bis die Tricuspidalklappen sich wieder öffnen.

An der klinisch aufgenommenen Venenpulscurve ist gewöhnlich noch die von der Carotis mitgetheilte c-Welle zu sehen, welche an der experimentell verzeichneten Venenpulscurve fehlt, da man experimentell den Venenpuls manometrisch und nicht sphygmographisch zu verzeichnen pflegt. Des leichteren Vergleiches wegen gebrauchen wir dieselben Bezeichnungen: a-Welle, vs-Welle und vp-Welle, sowohl bei den klinisch, als auch bei den experimentell gewonnenen Venenpulscurven.

In einer früheren Mittheilung (4)[1]) habe ich auf S. 177 darauf hin-

1) Von meinem Assistenten bin ich darauf aufmerksam gemacht worden, dass aus der Fig. 17 dieser Mittheilung das, was ich auf Seite 189 über die Frage gesagt habe,



gewiesen, dass ich den normalen Venenpuls, welchen man gewöhnlich als negativen oder praesystolischen bezeichnet, Vorhofvenenpuls, den als positiv oder systolisch gewöhnlich bezeichneten Venenpuls den Kammer-(Ventrikel) Venenpuls zu nennen pflege, da hier die Bezeichnungsweise der Entstehungsweise entspricht. Nun giebt es allerdings auch Fälle von Venenpuls, bei welchen ausser der vp-Welle auch die a-Welle noch vorhanden ist, so dass weder ein reiner Vorhofvenenpuls noch ein reiner Kammervenenpuls vorliegt, ich rechne jedoch auch diese Uebergangsfälle, sobald es nur zum Auftreten einer vp-Welle kommt, zum Kammervenenpuls, so dass auf diese Weise beide Formen sich wohl von einander trennen lassen.

J. Mackenzie unterscheidet auch zwei Formen des Venenpulses, nennt sie auch Vorhof- und Kammervenenpuls und erwähnt, dass sich eine scharfe Grenze zwischen beiden Formen nicht ziehen lässt. Der wesentlichste Grund hierfür liegt in dem oben erwähnten Umstand, dass er seine Kammerwelle v nicht in die vs-Welle und vp-Welle trennt. Die Curven, in welchen Mackenzie Beispiele von Vorhofvenenpulsen bringt, sind es auch nach meiner Bezeichnung, aber die darin befindliche Welle v ist nach meiner Meinung und Bezeichnung eine vs-Welle und keine vp-Welle, wie Mackenzie meint.

In den folgenden beiden Mittheilungen über den Venenpuls bei Extrasystolen handelt es sich um Vorhofvenenpulse, während wir über die Herzunregelmässigkeiten mit vp-Wellen, von welchen wir auch zahlreiches Material gesammelt haben, bei späterer Gelegenheit berichten werden.

Die Aenderungen in der Aufeinanderfolge und in den Grössenverhältnissen der a-Welle und v_s-Welle bei Extrasystolen[1].

Die Aenderungen, welche die a-Welle und die v_s-Welle bei Extrasystolen erfahren, können nur solche sein, welche sich auf den Zeitpunkt ihres Auftretens und auf die Grösse dieser Wellen beziehen.

---

ob es sich in diesem Falle um ventriculäre Bigemini handelt, nicht entsprechend zu sehen ist. In der Originalcurve ist es aber ganz deutlich zu sehen. Es haben sich, wie ich nachweisen konnte, Fehler, die erstens beim Copiren, zweitens bei der Reproduction durch den Lithographen und zwar in demselben Sinne gemacht worden, summirt, so dass das, was ich über die Abstände der Kammervenenpulse und der entsprechenden Arterienpulse gesagt habe, in der mitgetheilten Curve nicht zu sehen ist.

1) Wir haben folgende Buchstabenbezeichnungen gewählt:

A = Vorhofsystole; a die durch sie bewirkte Venenwelle.

$A\alpha$ = Vorhofsystole, die in Folge der am Ventrikel aufgetretenen Extrasystole keine Ventrikelsystole auslöst; α die ihr entsprechende, gewöhnlich sehr vergrösserte Vorhofwelle.

A' = Vorhofextrasystole; a' die durch sie bewirkte Venenwelle.

A_r = retrograd ausgelöste Vorhofextrasystole; a_r die durch sie bewirkte Venenwelle.

V = Ventrikelsystole; v_s die durch sie bewirkte Ventrikelstauungswelle.

V' = Ventrikelextrasystole; v'_s die durch sie bewirkte Ventrikelstauungswelle.

V_i = interpolirte Ventrikelextrasystole; v_{si} die durch sie bewirkte Ventrikelstauungswelle.

Was die zeitlichen Aenderungen anbelangt, so tritt (mit Bezug auf die vorausgehende normale a-Welle und v_s-Welle) bei Vorhofextrasystolen (A-Extrasystole) die ihr entsprechende a'-Welle und bei Ventrikelextrasystolen (V-Extrasystolen) die ihr entsprechende v'_s-Welle vorzeitig auf. Da bei A-Extrasystolen letztere meistens eine V-Extrasystole auslöst, kommt auch bei A-Extrasystolen die v'_s-Welle der V-Extrasystole vorzeitig.

Ebenso tritt, wenn es bei V-Extrasystolen dazu kommt, dass von der V-Extrasystole die Erregung rückläufig auf den Vorhof übergreift und eine A-Extrasystole auslöst, welche wir retrograd ausgelöste A-Extrasystole (A_r) nennen, die der A_r entsprechende a_r-Welle vorzeitig auf.

Was das zeitliche Verhältniss der a'-Welle zur v'_s-Welle anbelangt, so bleibt dasselbe bei A-Extrasystolen, denen V-Extrasystolen folgen, gewahrt, indem die v'_s-Welle immer der a'-Welle folgt, während es bei retrograd ausgelösten A-Extrasystolen gerade umgekehrt ist.

Das zeitliche Verhältniss der v'_s-Welle zur α-Welle, (das ist jene gewöhnlich vergrösserte Vorhofwelle, welche von der Vorhofsystole $A\alpha$ bewirkt wird, die in Folge der am Ventrikel aufgetretenen Extrasystole keine Ventrikelsystole auslöst) ändert sich je nach der Vorzeitigkeit der V-Extrasystole, indem die v'_s-Welle eben noch nach der α-Welle, gleichzeitig mit letzterer oder vor ihr entsteht. Bei interpolirten V-Extrasystolen (interpolirte A-Extrasystolen giebt es beim Warmblüter nicht [siehe S. 36]) folgt auf die v_{si}-Welle die nächste normale a-Welle.

Die Grösse der Vorhofwelle und der Ventrikelstauungswelle kann bei Extrasystolen sehr variiren. Unter Umständen ist es oft sehr schwer möglich, das Vorhandensein der einen oder der anderen Welle festzustellen, entweder, wenn eine dieser Wellen an und für sich klein ist, oder wenn für zwei Wellen die Entstehungsbedingungen mehr oder weniger gleichzeitig fallen, oder wenn beide Umstände eine Rolle spielen. So kommt es z. B. sehr häufig vor, dass eine V-Extrasystole zu einer Zeit auftritt, zu welcher die normal ausgelöste Vorhofsystole $A\alpha$ erscheint. Entsprechend der V-Extrasystole ist die Bedingung für das Entstehen einer v'_s-Welle und entsprechend der Vorhofsystole $A\alpha$ die Bedingung für das Entstehen einer α-Welle gegeben. Wenn nun die V-Extrasystole und $A\alpha$ gleichzeitig auftreten, kann man von einer v'_s-Welle oft nichts bemerken, obwohl ihre Entstehungsbedingung (der behinderte Abfluss in den Ventrikel) vorhanden ist, weil sie in der α-Welle verschwindet.

Diese α-Welle pflegt nun bei dem mehr oder weniger gleichzeitigen Auftreten einer V-Extrasystole und der Vorhofsystole $A\alpha$ grösser zu sein, oft bedeutend grösser als eine a-Welle.

Schon im Jahre 1901, als ich diese oft sehr stark ausgeprägte Erscheinung bei einem klinischen Fall (siehe auch Fall 1 bei Dr. Pan) beobachtete, habe ich meinen Hörern die naheliegende Erklärung vorgetragen, dass der Vorhof sein Blut in den bei seiner Contraction geschlossenen Ventrikel nicht eintreiben kann, sodass vom Vorhof viel mehr Blut als gewöhnlich in die Richtung der einmündenden Venen getrieben wird.

Diese Erklärung hat auch J. Mackenzie in seinem Buche[1]) auf S. 252 gegeben. Sie ist durch unsere experimentellen Untersuchungen bestätigt und erwiesen worden, bezüglich welcher ich auf die Mittheilung von Dr. Rihl verweise.

D. Gerhardt (2) hat in seiner im März 1902 veröffentlichten klinischen Mittheilung ausser dieser Erklärung auch die zweite Erklärungsmöglichkeit erwähnt, „dass das Tricuspidalostium bei der unvollkommenen Ventrikelzuckung theilweise offen blieb und so eine rückläufige Welle wie bei echter Tricuspidalinsufficienz ermöglichte.“ Aus seiner richtigen Beobachtung (welche er nur dazu verwendete, zu zeigen, dass der Ventrikel verfrüht, der Vorhof aber im alten Rhythmus weiterschlägt), „dass gleichzeitig mit dem Beginn des kleinen Arterienpulses die Venenlinie nur wenig sich hebt, kurz darauf aber, eben im Moment des normalen Vorhofschlages, plötzlich steil ansteigt,“ hätte er übrigens schon entnehmen können, dass es sich nicht um positiven Puls handelt, da sonst die grosse Welle früher hätte erscheinen müssen (siehe auch Mittheil. von Dr. Pan S. 74).

J. Mackenzie, nach welchem „bekanntlich die Kammerwelle v dadurch entsteht, dass eine aus der Kammer stammende Blutwelle, nachdem sie den Vorhof erfüllt hat, rückwärts weiter flutet“, bemerkt S. 258 weiter: „Fällt aber Kammersystole und Vorkammersystole zusammen, so kann kein Blut aus dem Ventrikel in die Vorkammer zurücktreten, kann keine Kammerwelle in die Vene gelangen. In dem Augenblicke, wo die Kammerwelle auftreten sollte, ist der Vorhof bereits in Diastole übergegangen und im Stande, alles Blut aufzunehmen.“

Da Mackenzie's Deutung der Welle v hier nicht zutrifft, ist auch jene Auffassung auf S. 258 nicht zutreffend. Würde es sich übrigens wirklich um eine Welle v im Sinne von Mackenzie, also um eine v_p-Welle nach meiner Bezeichnung handeln, dann würde bei dem gleichzeitigen Auftreten einer V-Extrasystole und einer Vorhofsystole $A\alpha$ die Kammerextrasystole wegen ihrer immerhin grösseren Kraft das Blut trotz der gleichzeitigen Vorkammersystole in das Venensystem treiben. Es würde dann die α-Welle eine v_p-Welle sein. Dass sie dies sicher nicht ist, geht, wie schon aus den klinischen Beobachtungen, so auch ganz zweifellos aus den experimentellen Untersuchungen hervor. Die zeitlichen Verhältnisse allein sind hier schon beweisend.

Die Vergrösserung der Vorhofwelle haben wir noch in vielen anderen Fällen gefunden.

So erzeugt bei interpolirten V-Extrasystolen V_i die dieser V_i folgende normale A-Systole eine vergrösserte a-Welle, wenn bei nicht zu seltener Schlagfrequenz die V_i nicht zu vorzeitig auftritt, bezw. die Vorhofsystole nicht zu spät der V_i folgt.

1) Ich citire nach der von A. Deutsch gemachten Uebersetzung des Buches von J. Mackenzie, da diese Uebersetzung wohl mehr Verbreitung in Deutschland gefunden hat, als das Original. Ich mache aber darauf aufmerksam, dass es dann, wenn es sich um eine wichtigere Frage handelt, nöthig ist, das Original zu vergleichen, was ich übrigens stets gethan habe, zumal die Uebersetzung oft so frei ist, dass auch der Sinn darunter leidet.



Ferner ist bei retrograden Vorhofextrasystolen die a_r-Welle gewöhnlich vergrössert. F. Volhard (5), welcher einen solchen Fall von retrograden Extrasystolen beobachtet hat, bemerkt auf S. 12 seiner Mittheilung: „Vollständig überzeugt bin ich aber auch jetzt noch nicht davon, dass der grosse Venenpuls ein Vorhofspuls und kein Kammerpuls ist.“ Consequenter Weise kann demnach F. Volhard auch noch nicht vollständig von dem überzeugt sein, was er kurz vorher gesagt hat, „dass es sich bei der grossen Venenwelle um die rückläufige Vorhofscontraction handelt“ und dass „hiermit auch der letzte Beweis für die Richtigkeit der Annahme, dass wir es hier mit einer rückläufigen Extracontraction des Herzens zu thun haben, erbracht wäre“. Sein Zweifel kommt auch noch in der Bezeichnung „Alternirende Tricuspidalinsufficienz“ zum Ausdruck.

Weiterhin kann die Vorhofwelle auch bei auriculären Extrasystolen vergrössert sein. Das ist der Fall bei starker Vorzeitigkeit der A-Extrasystole. Dann ist die vorausgehende normale V-Systole noch nicht so weit abgelaufen, dass zum Beginn der A-Extrasystole schon die Tricuspidalklappen geöffnet sind, daher die A-Extrasystole mehr Blut als gewöhnlich in die Richtung gegen das Venensystem treibt. Die a'-Welle pflegt sich unter diesen Umständen der vorausgehenden v_s-Welle aufzusetzen.

Der Abfluss aus dem Vorhof erfährt ja, wie erwähnt, immer während der Ventrikelsystole eine vorübergehende Behinderung, der zufolge sich die Ventrikelstauungswelle v_s entwickelt. Wenn sich nun das Intervall A_s-V_s (Vorhofsystole-Ventrikelsystole) verkürzt, so wird diese Behinderung sich schon während der Vorhofsystole bemerkbar machen. Demnach sehen wir auch bei Verkürzung des Intervalles A_s-V_s, ganz gleich wie sie entstanden ist, ob durch eine vorzeitige V-Extrasystole oder durch eine Verkleinerung der Ueberleitungszeit (siehe Fig. 21 in Rihl's Mittheilung), die Vorhofswelle grösser als normaler Weise. Obwohl der Fall von Vergrösserung der a-Wellen durch Verkleinerung der Ueberleitungszeit bei Acceleransreizung insofern nicht in diese Mittheilungen gehört, weil sie nur von Extrasystolen handeln, habe ich ihn doch mit aufnehmen lassen, weil er sehr belehrend und auch noch nicht bekannt ist. Er zeigt auch, dass die Vorhofsystolen während der Periode der Verkleinerung der Ueberleitungszeit kleiner werden bezw. später während einiger Zeit nicht so gross werden, als es der Acceleransreizung entspricht. Auf dieses rein mechanische Kleinerwerden der Vorhofsystolen bei gleichzeitig auftretenden Extrasystolen habe ich übrigens schon auf S. 7 der Mittheilung (6) vom Jahre 1900 aufmerksam gemacht.

Bei extrasystolischen Tachycardien wird es mit Bezug auf die Vergrösserung der Vorhofwellen ganz darauf ankommen, ob es dabei zu retrograd ausgelösten Vorhofextrasystolen kommt oder nicht, denn im letzteren Falle werden die vergrösserten Vorhofwellen nur vereinzelt, im ersteren Fall immer da sein.

Zur Ergänzung sei auch noch erwähnt, dass es bei Dissociationen zwischen Vorhof und Ventrikel in Folge Aufhebung der Ueberleitung

auch dazu kommen kann, dass die gesondert und in verschiedenem Rhythmus schlagenden Herzabtheilungen auch einmal gleichzeitig ihre Contraction beginnen, wobei es auch zu demselben Phänomen der Vergrösserung der Vorhofwelle kommt.

Ueber die Localisation des Extrareizes, das häufige Vorkommen ventriculärer Extrasystolen beim Menschen und die Ursache ihrer Häufigkeit.

Die Aufnahme des Venenpulses bei Extrasystolen ist deswegen so wichtig, weil nur sie klinisch mit Sicherheit gestattet, anzugeben, ob die Vorhöfe oder die Ventrikel der Angriffspunkt des Extrareizes sind[1]. Nach dem Zeitwerthe sind zwar verkürzte Bigemini meist auriculäre, auch verkürzte Bigemini bei retrograd ausgelösten Vorhofextrasystolen, aber man würde bei letzteren ohne Venenpulsaufnahme nicht feststellen können, dass sie retrograd ausgelöst sind, wie man auch die verkürzten ventriculären Bigemini, welche durch Interpolation einer ventriculären Extrasystole entstehen, ohne Venenpulsaufnahme nicht mit voller Sicherheit als interpolirte hinstellen könnte.

Mit Hülfe der gleichzeitigen Venenpulsaufnahme konnten wir die klinisch wichtige Thatsache feststellen, dass alle vierzehn untersuchten Patienten ventriculäre Extrasystolen aufwiesen.

Zwei von diesen Patienten zeigten ausser ventriculärer auch auriculäre Extrasystolen. Die Thatsache, dass ein Patient ventriculäre und auriculäre Extrasystolen zeigen kann, ist schon von D. Gerhardt (2) in einem Falle beobachtet worden; auch J. Mackenzie hat in der Figur 5 seiner mir zu Ostern dieses Jahres zugesandten Mittheilung (7) einen solchen Fall abgebildet.

Unsere klinischen Fälle waren keine ausgesuchten, sondern wurden genommen, wie sie sich uns boten. Nur die Fälle mit Ventrikelvenenpuls wurden, wie erwähnt, nicht mit einbezogen; bei diesen lässt sich der Angriffspunkt des Extrareizes auch nicht so feststellen.

Dass wir bei jedem dieser 14 Patienten ventriculäre Extrasystolen fanden, kann nicht gut ein Zufall sein.

Es regen diese Beobachtungen zu folgenden Fragen an. Sind die ventriculären Extrasystolen beim Menschen wirklich häufiger als die auriculären? Wenn dies der Fall ist, beruht das Ueberwiegen der ventriculären Extrasystolen darauf, dass die Ventrikel unter pathologischen Verhältnissen auf den pathologischen Extrareiz leichter mit Extrasystolen antworten als die Vorhöfe, also unter pathologischen Umständen eine grössere Anspruchsfähigkeit zeigen als die Vorhöfe, oder darauf, dass die Krankheitsursachen solche sind, dass sie häufiger Extrareize für die Ventrikel als für die Vorhöfe erzeugen, oder tragen zu dem häufigeren Vorkommen von Ventrikelextrasystolen beide Umstände: grössere Anspruchsfähigkeit und häufigere Extrareizung der Ventrikel bei?

Diese Fragen können wir im Folgenden zwar noch nicht entschei-

1) Beim Experiment ebenfalls, sofern man nicht die Herzabtheilungen verzeichnet.

dend beantworten, aber es mag genügen, ihre endgültige Beantwortung anzuregen und das Für und Wider etwas zu besprechen.

Dass die ventriculären Extrasystolen beim Menschen sehr häufig sind, und zwar häufiger sein dürften als die auriculären, dafür sprechen auch die Beobachtungen von J. Mackenzie. In seinem Buche habe ich zwar keine Angabe darüber finden können, ob auch er ventriculäre Extrasystolen häufiger beobachtet hat als auriculäre, aber die Durchsicht seines Buches ergiebt ein entschiedenes Ueberwiegen von Beobachtungen ventriculärer Extrasystolen. Da in dem Buche nicht immer angegeben ist, zu wie viel Fällen die einzelnen Curven gehören, lassen sich genaue ziffermässige Angaben nicht machen. In der Mittheilung vom März 1904, welche speciell den Titel trägt „Observations on the inception of the Rhythm of the he heart by ventricle“, bringt J. Mackenzie (7) 7 Fälle, von welchen vier ventriculäre Extrasystolen zeigten[1]).

Es ist fernerhin sicher, dass viele Fälle von paroxysmaler Tachykardie auf ventriculären Extrasystolen beruhen, wie ich und J. Mackenzie dies beobachtet haben.

Auch die von mir an absterbenden fötalen menschlichen Herzen gemachten Beobachtungen zeigen die Häufigkeit ventriculärer Extrasystolen beim Menschen. Bei allen 7 bis jetzt daraufhin untersuchten Föten (Abortus aus dem 5. und Anfang des 6. Monats) konnte ich durch entsprechende graphische Verzeichnung jedesmal feststellen, dass der Ventrikel des absterbenden fötalen Herzens sehr zu spontanen ventriculären Extrasystolen neigt. Bei der schon sehr geringen Schlagfrequenz von etwa 75 pro Minute sah ich interpolirte und retrograde Extrasystolen in jedem Falle auftreten, und da die Schlagfrequenz der absterbenden Herzen schon so gering war, kam es auch vor, dass mehr als eine Extrasystole interpolirt wurde. Im weiteren Verlaufe wurden die Extrasystolen immer häufiger und es kam schliesslich stets zu einer vollständigen Dissociation zwischen Vorhöfen und Kammer, wobei die Vorhöfe etwa 6 Schläge pro Minute machten, während die Kammern 5 bis 6mal rascher schlugen. Dieses Stadium dauerte eine Anzahl von Minuten hindurch, worauf unter Seltenerwerden der Kammerschläge diese allmälig ganz aufhörten und nur die Vorhöfe noch ganz selten schlugen, um endlich auch aufzuhören.

Da beim absterbenden Herzen die Verhältnisse für die Vorhöfe und Ventrikel ungefähr gleichartig sind, zumal die Circulation schon erloschen war, sprechen diese Beobachtungen vielleicht dafür, dass wenigstens der Ventrikel des absterbenden fötalen menschlichen Herzens eine grössere Anspruchsfähigkeit für Extrareize besitzt als der Vorhof, was übrigens mit der Angabe von Fano übereinstimmen würde, der zufolge beim

1) Der zu den Figuren 8, 9 und 10 gehörende Fall seiner Mittheilung hat anscheinend mit dem Falle (XIII) in Dr. Pan's Mittheilung Aehnlichkeit. Zwei Fälle, welche J. Mackenzie (7) als Beispiele für gleichzeitige Contraction des Vorhofes und des Ventrikels anführt, aber als ventriculäre Extrasystolen mit rückläufig ausgelösten Vorhofcontractionen auffasst, scheinen solche Fälle retrograder Extrasystolen zu sein, aber beweisend sind sie nicht.



embryonalen Hühnerherz die Reizbarkeit des Ventrikels grösser ist als die des Vorhofes.

Wenn es nun auch, wenigstens nach meinen Erfahrungen, den Anschein hat, als ob die ventriculären Extrasystolen häufiger seien als die auriculären, so kann man doch auf die Frage nach der Ursache dieser Erscheinung vorläufig keine entsprechend gestützte Antwort geben.

Mir ist es nicht unwahrscheinlich, dass das Ueberwiegen ventriculärer Extrasystolen auf dem Ueberwiegen solcher Krankheitsursachen beruht, welche häufiger Extrareize für die Ventrikel als für die Vorhöfe erzeugen, aber es könnte eine grössere Anspruchsfähigkeit der Ventrikel im Vergleich zu den Vorhöfen unter pathologischen Verhältnissen vielleicht auch eine Rolle spielen.

Bezüglich der Anspruchsfähigkeit des Herzens möchte ich hier wieder einen Umstand hervorheben, den ich schon in früheren Mittheilungen betont habe, der aber nicht entsprechend beachtet wird.

Als Maass der Anspruchsfähigkeit des schlagenden Herzens ist nicht nur der reciproke Werth des schwächsten eben wirksamen Reizes, der Reizschwelle, anzusehen, wie z. B. beim quergestreiften Muskel, sondern es ist auch gleichzeitig der Zeitabschnitt der Herzperiode zu berücksichtigen, während welcher der Reiz einwirkt, denn ein eben wirksamer schwächster Reiz ist beim schlagenden Herzen nur in einem bestimmten Zeitabschnitt der Zeitperiode wirksam, in den anderen Zeitabschnitten dieser Herzperiode nicht.

Die Anspruchsfähigkeit des schlagenden Herzens ändert sich beständig während einer Herzperiode. Diese periodische Aenderung der Anspruchsfähigkeit erfolgt bei verschiedener Frequenz des Herzens verschieden rasch. Da die Dauer der Systole beim rascher schlagenden Herzen geringer ist, als beim weniger rasch schlagenden, und mit der geringeren Dauer der Systole auch die refractäre Phase kürzer wird (8), erreicht das rascher schlagende Herz zu einem bestimmten Zeitpunkt, gerechnet vom Beginn der Systole, eine grössere Anspruchsfähigkeit als das langsamer schlagende Herz in demselben Abstand vom Beginn seiner Systole erreicht.

Da beim rascher schlagenden Herzen der in einem bestimmten Abstand vom Beginn der Systole eben wirksame schwächste Reiz kleiner ist, als der eben wirksam schwächste Reiz, welcher im selben Abstand vom Beginn der Systole beim seltener schlagenden Herzen eine Extrasystole auslöst, ist die Anspruchsfähigkeit des rascher schlagenden Herzens grösser als die des seltener schlagenden Herzens.

Damit stimmt auch, dass man in der Pathologie bei einem rascher schlagenden Herzens von einem leichter erregbaren spricht.

Wenn nun nach dieser Fassung die Anspruchsfähigkeit des schlagenden Herzen innerhalb gewisser Grenzen mit der Frequenz des Herzens sich ändert, also grösser ist bei höherer Frequenz als bei niederer, so würde man erwarten, dass bei höherer Frequenz häufiger Extrasystolen auftreten sollten als bei geringerer Frequenz, wofern das Auftreten der Extrasystolen von der Grösse der Anspruchsfähigkeit abhängt. Da dies

nun mit der Erfahrung, soweit sie bis jetzt vorliegt, nicht zu stimmen scheint, hat es den Anschein, als ob für das Auftreten von Extrasystolen im Allgemeinen der Grad der Anspruchsfähigkeit vielleicht weniger in Betracht käme. Dafür würde auch sprechen, dass die ventriculären Extrasystolen zu überwiegen scheinen, denn da die refractäre Phase des Vorhofes kürzer ist als die des Ventrikels, würde man ceteris paribus mehr auriculäre als ventriculäre Extrasystolen erwarten.

Unter abnormen Umständen wäre es aber immerhin denkbar, dass die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels etwas grösser sein könnte, als die des Vorhofes, und zwar dann, wenn nur der Ventrikel, nicht aber der Vorhof unter dem Einflusse einer Ursache stände, welche die Processe im Ventrikel etwas rascher zum Ablauf brächte, als der jeweiligen Frequenz entspräche. So ist es z. B. bekannt und ich habe es auch bestätigen können, dass bei Acceleransreizung nur die Ventrikel eine Reaction zeigen, und zwar dadurch, dass ihre Systolen wachsen. Das ganze Herz schlägt nicht schneller, aber die Ventrikel stärker. Wenn nun bei der Acceleransreizung, wie es wenigstens bis zu einer gewissen Grenze zu sein scheint, trotz der Grösse der Systolen ihre Dauer nicht zunimmt, sondern eher abnimmt, dann würde sich nach unserer Darlegung in diesem Falle der Ventrikel in einem Zustande höherer Anspruchsfähigkeit befinden, als seiner Frequenz entspricht.

Ueber die Entstehungsbedingungen interpolirter und retrograd ausgelöster Extrasystolen.

Vorausgeschickt sei, dass interpolirte Vorhofextrasystolen beim Warmblüter incl. Mensch noch nicht zur Beobachtung gekommen sind und nach unseren bis jetzt vorliegenden Kenntnissen auch gar nicht vorkommen können, weil jede oberhalb des Ventrikels auftretende Extrasystole auch die Stelle der Entstehung der normalen Herzreize beeinflusst, sodass die der Vorhofextrasystole folgende normale Vorhofsystole zum mindesten im Abstand der Normalperiode folgt. Daher können wir beim Menschen auch schlechtweg von interpolirten Extrasystolen sprechen, ohne immer hinzuzufügen, dass sie ventriculäre sind. So können wir auch kurz von retrograden Extrasystolen sprechen, da beim Säugethier der Vorhof und die einmündenden Venen functionell nicht gesonderte Herzabschnitte bilden, sodass nur bei ventriculären Extrasystolen die Erregung rückläufig einen gesonderten Herzabschnitt zu Extrasystolen veranlassen kann. Beim Frosch etc. ist es bekanntlich anders.

Die erste Bedingung für das Erscheinen interpolirter oder retrograder Extrasystolen ist demgemäss das Auftreten ventriculärer Extrasystolen; über die Bedingungen, unter denen letztere auftreten dürften, haben wir schon im vorausgehenden Abschnitt einiges gesagt.

Die zweite Bedingung für das Erscheinen interpolirter Extrasystolen ist eine wenigstens nicht übernormale Schlagfrequenz. Bei normaler Schlagfrequenz (zwischen 70—80) haben wir sie beim Menschen noch beobachtet; gewöhnlich war eine gewisse Bradykardie vorhanden. Beim Thiere mussten wir immer eine sehr erhebliche Bradykardie (im

Vergleich zur Normalschlagzahl des betreffenden Thieres) erzeugen, um Extrasystolen zu interpoliren.

Die dritte Bedingung ist eine relativ grosse Vorzeitigkeit der Ventrikelextrasystole. Letztere muss so vorzeitig auftreten, dass die ihr folgende normale Vorhofsystole eine Ventrikelsystole auslösen kann, sonst ist es keine interpolirte. Unter relativ grosser Vorzeitigkeit ist der Grad der Vorzeitigkeit relativ zur Schlagfrequenz zu verstehen, denn je geringer bezw. je grösser die Schlagfrequenz ist, eine desto geringere bezw. grössere Vorzeitigkeit der Extrasystole ist zur Interpolation erforderlich.

Bezüglich der retrograden Extrasystolen ist zu sagen, dass ventrikuläre Extrasystolen bei jeder Schlagfrequenz rückläufig Vorhofextrasystolen auslösen können; so giebt es auch paroxysmale extrasystolische Tachykardien (6), bei welchen jede ventriculäre Extrasystole rückläufig Vorhofextrasystolen auslöst. Bei vereinzelt auftretenden retrograden Extrasystolen müssen die ventriculären Extrasystolen, wie bei den interpolirten, auch relativ vorzeitig sein, wenigstens so vorzeitig, dass die ventriculäre Extrasystole auftritt, bevor die ihr folgende normale Vorhofsystole erscheint. Die vereinzelt auftretenden retrograden Extrasystolen haben wir beim Menschen bis jetzt auch noch nicht bei übernormalen Frequenzen beobachtet.

Für das Auftreten retrograder Extrasystolen muss aber noch eine besondere Bedingung vorhanden sein, denn sonst wäre nicht einzusehen, warum nicht jede interpolirte Extrasystole retrograd eine Vorhofextrasystole auslöst. Ueber diese Bedingung lässt sich vorläufig nur soviel sagen, dass die Ueberleitungsfasern bezw. die Vorhofmuskelfasern einen solchen Grad von Anspruchsfähigkeit besitzen müssen, dass es zur Rückläufigkeit kommen kann.

Beim Experiment kommt es vor, dass man trotz entsprechender Bradykardie keine interpolirte Extrasystolen erhält, weil sie immer rückläufig werden. In solchen Fällen gelang es durch Auslösung sehr vorzeitiger ventriculärer Extrasystolen zu vermeiden, dass sie rückläufig wurden. Hier beruht das Nichtrückläufigwerden wohl sicher darauf, dass die Ueberleitungsfasern bezw. Vorhofmuskelfasern nach der vorausgehenden Normalcontraction noch nicht entsprechend anspruchsfähig geworden waren. —

Es sei noch darauf hingewiesen, dass wir bei ein und demselben Falle (z. B. bei Fall XII in Dr. Pan's Mittheilung) und bei ein und derselben Schlagfrequenz oft kurz hintereinander interpolirte und nicht interpolirte ventriculäre Extrasystolen beobachteten. Wir finden dann, dass die nicht interpolirten weniger vorzeitig sind, als die interpolirten, was wir vorläufig nur so erklären können, dass die Extrareize zu verschiedener Zeit entstehen.

Wir können nämlich diese verschiedene Vorzeitigkeit der Extrasystolen bei ein und demselben Falle und ein und derselben Schlagfrequenz nicht durch die verschiedene Stärke des Extrareizes erklären, weil, wie ich (8) — bezugnehmend auf die in jedem Falle vorzeitigste Extrasystole — zeigen konnte, die refractäre Phase des menschlichen Herzens sich gleichsinnig mit der Schlagfrequenz ändert, wie dies für das Froschherz von

Trendelenburg auch bestätigt wurde. Denn, wenn die Grösse der Vorzeitigkeit der vorzeitigsten Extrasystole jedes Falles sich gleichsinnig mit der Schlagfrequenz ändert, so kann man, wie ich das schon in einer früheren Mittheilung ausgeführt habe, diese Gleichsinnigkeit nicht auf etwas Accidentelles, wie es ein Extrareiz ist, beziehen, sondern nur auf etwas, was sich auch gleichsinnig ändern kann, und das ist die Dauer der Systole und damit auch die Dauer der refractären Phase.

Wir können also nicht sagen, dass bei ein und derselben Schlagfrequenz die vorzeitigste Extrasystole von dem stärksten, sondern von dem am frühesten aufgetretenen Extrareize ausgelöst wurde.

Warum aber bei ein und derselben Schlagfrequenz die Extrareize zu verschiedener Zeit entstehen, lässt sich vorläufig nicht sagen.

Zur Bezeichnungsweise der extrasystolischen Unregelmässigkeiten.

Hinsichtlich der Bezeichnungsweise der Herzunregelmässigkeiten hat man,. worauf ich schon früher öfter zu sprechen gekommen bin, mit verschiedenen Schwierigkeiten zu kämpfen, so mit der Ueberlieferung, mit der Gewohnheit, die Unregelmässigkeiten vielmehr nach dem Arterienpuls als nach dem Herzschlag zu bezeichnen, und noch mit anderen Factoren.

Nur einige Bemerkungen seien über diesen Punkt mit Bezug auf die extrasystolischen Unregelmässigkeiten gemacht.

Die allgemeinste Bezeichnung für die durch Extrareize entstehenden Unregelmässigkeiten ist die Bezeichnung myoerethische und extrasystolische Unregelmässigkeit.

Im Speciellen wissen wir jetzt, dass der P. bigeminus einer Extrasystole seine Entstehung verdankt. Sollen wir jetzt die Bezeichnung Bigeminus nicht mehr gebrauchen? Man könnte dies wohl thun und damit auch die anderen Bezeichnungen für extrasystolische Unregelmässigkeiten, wie Pulsus intermittens, P. pseudodeficiens, P. deficiens ventricularis, P. pseudoalternans, Pseudohemisystolie u. a. verschwinden lassen.

Ich glaube aber, dass man die Bezeichnung Bigeminus vorläufig besser beibehält, nicht nur, weil es eine der bekanntesten Bezeichnungen einer Unregelmässigkeit ist, sondern weil, wie nicht jedem Herzbigeminus ein Pulsbigeminus, so auch nicht jeder Extrasystole ein Extrapuls entspricht, daher der Ausdruck Pulsus extrasystolicus nicht immer anwendbar ist, auch wenn es sich um eine Extrasystole handelt. Fernerhin bringt die Bezeichnung Bigeminus auch mehr zum Ausdruck, als die Bezeichnung Extrasystole.

Hält man sich an die Definition des Bigeminus, wie ich (4) sie schon früher präcisirt habe, nach welcher ein Bigeminus aus zwei Herzperioden besteht, einer verkürzten Normalperiode und einer sie verkürzenden Extraperiode, so kann man auch bei einer interpolirten Extrasystole von einem Bigeminus sprechen. Es gäbe demnach dann auch einen verkürzten ventriculären Bigeminus.

Ein Bigeminus, welcher dadurch entsteht, dass die ventriculäre

Extrasystole rückläufig eine Vorhofextrasystole auslöst, lässt sich am besten als ein gemischter Bigeminus bezeichnen. Er kann unverkürzt oder verkürzt sein, was von der Vorzeitigkeit der Extrasystolen abhängt.

Die auf Extrasystolen beruhenden Tachykardien wird man aber wohl am besten extrasystolische Tachykardien nennen.

Bei Fällen von continuirlicher Irregularität des Herzens, die sich auf Extrasystolen zurückführen lassen, wie ich dies für den Pulsus irregularis perpetuus versucht habe und nachher J. Mackenzie für gewisse Fälle von continuirlicher Irregularität auch angenommen hat, wird man am besten von continuirlicher extrasystolischer Irregularität des Herzens sprechen, zum Unterschiede von continuirlichen extrasystolischen Allorhythmien.

Da der Ausdruck compensatorische Pause oft nicht anwendbar ist, weil es sich oft nicht um eine vollständig, sondern nur theilweise oder gar nicht compensirende Pause handelt und ferner, weil die Bezeichnung postcompensatorische Systole auch nicht immer anwendbar ist, indem diese Systole nicht immer eine compensatorische ist, pflege ich jetzt die der Extrasystole folgende Pause auch postextrasystolische und ebenso die der Extrasystole folgende Normalsystole zu nennen.

S. Salaghi (9) hat den Vorschlag gemacht, zwei Haupttypen von Bigemini zu unterscheiden und zwar den P. bigeminus linksseitigen Ursprungs und den P. bigeminus rechtsseitigen Ursprungs.

Dass es Bigemini giebt, welche von der rechten und solche, welche von der linken Herzhälfte ihren Ausgangspunkt nehmen, ist mir auf Grund meiner Experimente bekannt und beim Menschen wird dies auch, wie ich es zu lehren pflege, der Fall sein.

Können wir aber dem Pulsus bigeminus an und für sich entnehmen, ob er von der linken oder rechten Herzhälfte ausgegangen ist? Darauf lautet die Antwort: Nein.

Der Pulsus bigeminus an und für sich giebt uns für diese Bezeichnungsweise kein Merkmal.

Wenn wir klinisch die uns zugänglichen Symptome kennen, die ein Herzkranker bietet, so ist es in gewissen Fällen wohl möglich, wenigstens vermuthungsweise sich darüber zu äussern, ob der beobachtete Pulsus bigeminus ein rechter oder linker sein dürfte, aber eben nur auf Grund anderer Symptome, nicht auf Grund des beobachteten Pulsus bigeminus.

Man könnte demnach sagen: jenen Pulsus bigeminus, welchen wir auf Grund genauer, bei der klinischen Untersuchung gewonnener Symptome für einen von der rechten Herzhälfte ausgegangenen halten, wollen wir r. P. bigeminus nennen, und in ähnlicher Weise von einem l. P. bigeminus sprechen.

Diese Bezeichnungsweise hätte immerhin den Vortheil, dass man damit kurz angeben würde: die Erkrankung der betreffenden Patientin ist eine solche, dass die Extrasystole von rechts oder links ausging. Dabei müsste man sich aber des Umstandes bewusst bleiben, dass wir aus

den klinischen Symptomen auf die Ursache der Extrasystole und aus der Ursache erst die betreffende Herzhälfte erschliessen.

Auffallender Weise rechnet Salaghi zu dem P. bigeminus rechtsseitigen Ursprungs auch jenen, der seinen Ausgangspunkt vom linken Vorhof nimmt. Das geht natürlich nicht an; entweder rechts oder links oder gar keine Trennung in r. und l. P. bigeminus. Salaghi kommt zu dieser ungewöhnlichen Theilung des Herzens dadurch, dass er sich nach den Druckverhältnissen richtet. Durch seine Theilungsweise des Herzens giebt er auch unbeabsichtigt zu, wie schwer es oft ist, nur einigermaassen zu beurtheilen, ob die streng genommen rechte oder linke Herzhälfte der Ausgangspunkt des P. bigeminus ist.

Es sei nochmals betont, dass wir nur nach der die Extrasystole auslösenden Ursache einen rechten und linken Pulsus bigeminus klinisch unterscheiden können, auf andere Weise nicht, denn es wäre dazu die Verzeichnung aller vier Herzabtheilungen nöthig, was nur in einem Falle mit freiliegendem Herzen eventuell möglich wäre. Der Venenpuls gestattet nur auriculäre und ventriculäre Bigemini zu unterscheiden.

Salaghi hat ferner vorgeschlagen, den P. bigeminus linksseitigen Ursprungs als systolischen, den P. bigeminus rechtsseitigen Ursprungs als diastolischen zu bezeichnen. Diese Unterscheidungsweise halte ich schon deswegen nicht für glücklich, weil alle Extrasystolen während des diastolischen Abschnittes der Herzperiode entstehen. Als Grund für seine Eintheilung führt Salaghi an, dass beim r. P. bigeminus „die Grösse der schwächeren Pulse von der vorangehenden unvollkommenen Diastole der linken Herzkammer abhängt, während sie beim andern Typus von Bigeminus ganz im Gegentheil von der Contractionskraft des Ventrikels abhängig ist“.

In Wirklichkeit sind es wieder die Druckverhältnisse, welche ihn zu dieser Unterscheidungsweise veranlasst haben. Bei nicht durch abnorme Druckverhältnisse ausgelösten Extrasystolen, wie z. B. bei solchen, die durch einen Einzelinductionsschlag ausgelöst sind, ist es für das Aussehen des Pulsus bigeminus an und für sich gleichgültig, ob der Extrareiz rechts oder links angreift, wie man beim Experiment sehen kann.

Wie Salaghi selbst sagt, kann die Extrapulswelle bei beiden Typen klein sein. Wenn sie also klein ist, kann man die beiden Typen nach dem Extrapulse nicht von einander unterscheiden. Bei l. P. bigeminus, sagt Salaghi, kann die Extrapulswelle gross sein, während sie bei r. P. bigeminus immer klein ist. Aber auch hier kann man aus der grossen Extrapulswelle keinen Rückschluss auf den Angriffspunkt des Extrareizes machen, weil es sehr mit auf die Vorzeitigkeit der Extrasystole ankommt, ob sie einen kleineren oder grösseren Extrapuls bewirkt, wenn auch in beiden Fällen z. B. ein hoher Aortendruck, ein grosser Entleerungswiderstand für den linken Ventrikel vorhanden ist, wie mir dies aus den experimentellen Untersuchungen bekannt ist.

Aber auch, wenn man ausser der Grösse auch die Vorzeitigkeit des Extrapulses in Betracht ziehen würde, könnte man aus einem grossen

und sehr vorzeitigen Extrapuls an und für sich noch keinen Rückschluss auf die Herzhälfte machen, von der die Extrasystole ausgegangen ist[1]).

Literatur.

1) Hering, H. E., Ueber myoerethische Unregelmässigkeiten des Herzens. Prager med. Wochenschr. 1901. No. 1—2.
2) Gerhardt, D., Einige Beobachtungen an Venenpulsen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 47. März 1902.
3) Mackenzie, J., The study of the pulse. Edinburgh and London. Joung J. Pentland. 1902; Die Lehre vom Puls. Uebersetzt v. A. Deutsch. Frankfurt a.M. 1904.
4) Hering, H. E., Ueber continuirliche Herzbigeminie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 175. 1904.
5) Volhard, F., Ueber ventriculäre Bigeminie ohne compensatorische Pause durch rückläufige Herzcontractionen. (Alternirende Tricuspidalinsufficienz, Pseudosystolia alternans?) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53. 1904. (Riegelfestschr.)
6) Hering, H. E., Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Arch. 1900. Bd. 82. S. 1.

1) Salaghi ist der Meinung, die richtige Erklärung der Pseudohemisystolie gefunden zu haben, während sie schon da war und seine Erklärung nicht genügt. Salaghi hat nur besonders betont, dass der Angriffspunkt des Extrareizes bei Pseudohemisystolie wohl das rechte Herz ist, was mir auch wahrscheinlich ist. Dabei rechnet Salaghi aber auch den linken Vorhof zum rechten Herzen.

Der rechtsseitige Ursprung des P. bigeminus an und für sich erklärt aber den Symptomencomplex der Pseudohemisystolie nicht, sondern umgekehrt der Symptomencomplex der Pseudohemisystolie macht es erst wahrscheinlich, dass der dabei zu beobachtende P. bigeminus rechtsseitigen Ursprungs ist. Dass sich der Symptomencomplex der Pseudohemisystolie „ausschliesslich durch Herzbigeminie“ erklärt, ist nicht zutreffend, wie ich dies schon in meiner ersten Mittheilung im Jahre 1895 gesagt habe. Herzbigeminie an und für sich führt nicht zu dem bestimmten Symptomencomplex der Pseudohemisystolie, ob dabei die Extrasystole vom linken oder rechten Herzen ausgeht; dazu ist mindestens eine Tricuspidalinsufficienz nöthig, sonst kann kein positiver Puls entstehen. Es sind ferner die Druckverhältnisse zur Erklärung heranzuziehen, wie dies ja übrigens Salaghi selbst gethan hat, und wie ich (als den anderen zur Erklärung nöthigen Factor) die dauernd geringere Blutmenge im arteriellen Systeme angeführt habe.

Salaghi (9) führt auf S. 31 von mir Folgendes an: „In einer späteren Mittheilung sagt er aber, dass er nicht viel Werth auf den Namen (Pseudohemisystolie) legt, ohne aber hierbei irgend welche Absicht einer Widerrufung seiner von mir angeführten früheren Erklärungen merken zu lassen.“ Es ist ganz richtig, dass ich nicht viel Werth auf den Namen Pseudohemisystolie lege, „denn (wie ich in jener späteren Mittheilung gesagt habe) Pseudohemisystolie ist nur eine aus der Geschichte der Literatur sich ergebende Bezeichnung für gewisse, einer besonderen Titulirung eigentlich gar nicht bedürfende Fälle von Herzbigeminie“; irgend etwas zu widerrufen hatte und habe ich in der Frage der Pseudohemisystolie aber nicht.

7) Mackenzie, J., Observations on the inception of the rhythm of the heart by the ventricle as the cause of continuous Irregularity of the heart. Brit. med. Journ. 5. März 1904.

8) Hering, H. E., Ueber die gleichsinnige Aenderung der Schlagfrequenz und der refractären Phase der menschlichen Herzen. Pflüger's Arch. Bd. 89. S. 283. 1902.

9) Salaghi, S., Ueber das Wesen verschiedener Störungen des Herzrhytmus. Berl. Klinik. Heft 192. Juni 1904. — Ueber den Einfluss der Herzbigeminie auf die Blutcirculation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 398. 1904.

III.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens.

Von

Dr. J. **Rihl,**
Assistent des Institutes.

(Hierzu Tafel I—V.)

Methode.

Die vorliegende Untersuchung erforderte vor allem eine verlässliche Methode der graphischen Aufnahme des Venenpulses. Wir gingen so vor, dass wir die Vena jugul. ex. durch eine Canüle mit einem mit 0,8 proc. NaCl-Lösung gefüllten Wassermanometer verbanden, das, um Abfluss seines Inhaltes nach dem Herzen zu vermeiden, nicht zu hoch gestellt werden durfte. Die Schwankungen der Flüssigkeitssäule in dem Manometer wurden durch Luftübertragung dem Hebel einer empfindlichen, vertical gestellten, nach Waraus modificirten Marey'schen Trommel mitgetheilt. Die Zuflussvorrichtung, die Knoll[1]) beschrieben hat, verwendeten wir nur während der Einbindung der Canüle, um dieselbe ohne Zutritt von Luft in die Vene einzuführen und Luftembolien zu vermeiden.

Zur Einbindung in die Vene verwendeten wir möglichst weite und mit Rücksicht auf die Verlaufsrichtung der Vene leicht gebogene Canülen, deren eingeführtes Ende schräg abgeschnitten war. Eingeführt wurde dieselbe in einer solchen Lage, dass ihre Concavität sowie die Oeffnung des eingeführten Canülenstückes nach unten sah. Um die Wirkung der Venenklappen auszuschalten, wurde die Canüle bis über die dem Vorhof zunächst liegende Klappe in die Vene eingeschoben.

Bei luftfreier Einführung der Canüle und entsprechender Beachtung ihrer Lage macht die Venenpulsverzeichnung im Allgemeinen keine Schwierigkeiten. Die Gerinnungen, welche dieselben stören können und

1) Knoll, Beiträge zur Lehre von der Blutbewegung in den Venen. I. Mittheilung: Ueber den Venenpuls. Pflüger's Arch. 1898. Bd. 72. S. 317.



bei verschiedenen Thieren mit verschiedener Geschwindigkeit und Stärke auftreten, haben uns bei unseren Versuchen nur insofern gestört, als wir beim Auftreten einer Gerinnung gezwungen waren, die Canüle (am besten mit einem Federbart) zu reinigen, wozu nur wenig Zeit erforderlich war.

Die hier geschilderte Methode der Venenpulsverzeichnung ist sehr empfindlich. Wir haben uns öfters überzeugen können, dass eine Aenderung in der Vorhofthätigkeit, z. B. eine Extrasystole, an der Vorhofvene kaum angedeutet war, während sie an der Venenpulscurve sehr deutlich zum Ausdruck kam. So konnten wir auch die Vorhofthätigkeit des absterbenden Herzens, die mit der Suspensionsmethode nicht mehr gut zu verzeichnen war, noch lange an der Venenpulscurve verfolgen.

Um die Beziehungen des Venenpulses zu den einzelnen Phasen der Herzthätigkeit zu studiren, bedurfte es der Verzeichnung der Action wenigstens eines Vorhofes und einer Kammer. Wir bedienten uns hierzu der Knoll'schen Suspensionsmethode und liessen meistens die Contractionen des rechten Vorhofes und der rechten Kammer aufschreiben.

Die Carotiscurve wurde nicht immer aufgenommen, da über die Art und Weise, wie Extrasystolen an der Arterienpulscurve zum Ausdruck kommen, bereits die entsprechenden Erfahrungen vorliegen. Die Registrirung erfolgte mit dem Hürthle'schen Gummimanometer.

Um Extrasystolen hervorzurufen, setzten wir künstliche oder verwendeten wir natürliche Reize[1]); im Allgemeinen bevorzugten wir letztere, die wir in Form von Einzelinductionsschlägen applicirten. Wir arbeiteten mit einem Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparat, dessen primärer Strom von einem Leclanché-Elemente geliefert wurde. Als Elektroden benutzten wir feine Stahlhäkchen, die in den Vorhof oder in die Kammerwand eingehakt wurden.

Der grösste Theil unserer Versuche wurde an Hunden angestellt; in einer nicht geringen Anzahl von Fällen experimentirten wir an Kaninchen, einmal auch an einer Katze. Im Ganzen wurden 40 Thiere zu dieser Untersuchung benutzt.

Die Hunde wurden vor dem Versuche morphinisirt, während der Präparation der Carotis und der Vagi im Falle grösserer Unruhe leicht ätherisirt oder — höchst selten — chloroformirt. Vor Eröffnung des Thorax erhielten die Thiere eine solche Dosis Curare, dass jede Körperbewegung ausgeschaltet war. Von da ab wurde selbstverständlich die künstliche Ventilation des Thieres eingeleitet. Die Vagi wurden in allen hier angeführten Fällen (mit Ausnahme eines Falles, s. Fig. 19) durchschnitten.

Bei Kaninchen gingen wir in ähnlicher Weise vor.

Die Verzeichnung der Curven erfolgte auf der berussten Schleife eines Hering'schen Kymographion. Die künstliche Ventilation war während der Verzeichnung immer ausgesetzt.

Die Originalcurven wurden mittelst Durchzeichnens reproducirt. Sie wurden so wiedergegeben, dass die übereinander gelegenen Stellen zeit-

1) H. E. Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Arch. 1900. Bd. 82. S. 1 und Die myoerethischen Unregelmässigkeiten des Herzens. Prager med. Wochenschrift. 1901. No. 1, 2.

lich coincidiren. Es ist begreiflich, dass bei dieser Art der Reproduction trotz grösster Sorgfalt gewisse Ungenauigkeiten in der Wiedergabe feiner Details unvermeidbar sind.

I. Venenpuls bei auriculären Extrasystolen.

A. Sporadische auriculäre Extrasystolen.

Die Aenderungen, die an der Venenpulscurve beim Auftreten von Vorhof(A)-Extrasystolen zu beobachten sind, lassen sich im Wesentlichen auf die Vorzeitigkeit der letzteren zurückführen.

Je vorzeitiger die A-Extrasystole ist, desto vorzeitiger kommt die durch sie verursachte Vorhof-(a-)Welle des Venenpulses und desto geringer pflegt auch ihre Grösse zu sein, da mit der Vorzeitigkeit der Extrasystole eine geringere Grösse derselben und eine geringere diastolische Füllung des Vorhofes Hand in Hand zu gehen pflegt (Fig. 1).

Dieser geringeren Grösse der vorzeitigen a-Welle arbeiten aber in vielen Fällen folgende Umstände entgegen:

1. Dass zu der nämlichen Zeit, zu der die vorzeitige a-Welle entsteht, sich auch die durch die vorhergehende Kammersystole bedingte Kammerstauungs (v_s)-Welle entwickelt und es auf diese Weise zu einer gewissen Summation dieser beiden Wellen kommt.

2. Dass der Vorhof, wenn seine vorzeitige Contraction zu einer Zeit erfolgt, zu der die Kammermusculatur noch nicht vollständig erschlafft ist, sein Blut gegen einen höheren Druck als sonst in die Kammer austreibt und es demgemäss zu einem reichlicheren Rückfluss in die Hohlvene kommt.

Tritt die A-Extrasystole sehr vorzeitig auf (Fig. 2, A^1), so kann sie so klein sein, dass der Effect derselben an der Venenpulscurve kaum angedeutet ist: er erscheint als eine kleine, ein wenig über dem Niveau der Fusspunkte der vorangehenden Wellen gelegene Erhebung, eingeschaltet zwischen dem absteigenden Schenkel der vorangegangenen a-Welle und der folgenden v_s-Welle.

Kommt die A-Extrasystole ein wenig später (Fig. 2, A^2), so ist sie ausgiebiger und erzeugt auch eine grössere a-Welle. Das hierbei auffallende Missverhältniss zwischen der Grösse dieser Welle und der geringen Stärke der sie auslösenden A-Extrasystole erklärt sich aus den oben erwähnten Umständen.

Je später die A-Extrasystole kommt (Fig. 2, A^3), desto weniger auffallend wird das eben erwähnte Missverhältniss.

Da jede A-Extrasystole in der Regel eine Ventrikel-Extrasystole auslöst, so sieht man da, wo an der Venenpulscurve die v_s-Welle überhaupt zum Ausdruck kommt, auf die vorzeitige a-Welle eine v_s-Welle folgen (Fig. 1). Oft kann man bemerken, dass die einer vorzeitigen A-Welle folgende v_s-Welle vollständig ausgeprägt ist, obwohl sonst an der Venenpulscurve die v_s-Wellen gar nicht oder nur eben angedeutet sind (Fig. 2). Die Ursache dieser Erscheinung ist hauptsächlich in der der Extrasystole folgenden Pause zu suchen: bei einer gewissen Frequenz der Herzschläge folgt die Vorhofcontraction so schnell auf die vorangegangene

Ventrikelcontraction, dass die der letzteren zugehörige v_s-Welle nicht zum Ausdruck kommen kann, weil sie durch die nachfolgende a-Welle ganz oder theilweise verdeckt wird; wenn aber nach einer A-Extrasystole eine Pause in der Folge der a-Wellen eintritt, so kann die dem vorzeitigen Herzschlage entsprechende v_s-Welle zur vollen Ausprägung gelangen.

In einzelnen Fällen (Fig. 2, A^1) kann man jedoch von einer auf die Extrasystole folgenden Pause gar nicht sprechen: Das Intervall zwischen der A-Extrasystole und der nachfolgenden A-Systole ist gar nicht länger als eine Normalperiode und dennoch ist die eben besprochene Erscheinung zu constatiren. Der Grund dürfte hier in dem folgenden Umstande zu suchen sein: Die durch die Extrasystole ausgelöste Ventrikelextracontraction erstreckt sich infolge ihrer geringeren Contractionsgrösse über eine geringere Spanne Zeit und dementsprechend läuft auch die ihr zugehörige v_s-Welle in einer kürzeren Zeit ab als die den normalen Ventrikelsystolen entsprechenden v_s-Wellen. Dadurch aber wird es verständlich, dass die dem vorzeitigen Herzschlage zugehörige v_s-Welle sich an der Venenpulscurve ausprägen kann, ohne von der nachfolgenden a-Welle verdeckt zu werden.

Die Pause, welche nach einer vorzeitigen a-Welle im Rhythmus der a-Wellen auftritt, kann den bekannten Verhältnissen entsprechend entweder so lang sein, dass der ganze Bigeminus dem Zeitpunkte zweier Normalperioden entspricht, oder aber auch kürzer sein.

Je länger die Pause, desto mehr Blut sammelt sich im Herzen und im Venensystem an. Diese Stauung kommt an der Venenpulscurve insofern zum Ausdruck, als die vorzeitige a-Welle nur langsam und wenig abfällt, indem sich an ihren absteigenden Schenkel alsbald die v_s-Welle anschliesst (Fig. 2, A^2 und A^3). In Fällen von grösserer Vorzeitigkeit der A-Extrasystole (Fig. 2, A^2) erscheint der Gipfel der vorzeitigen a-Welle von dem der nachfolgenden v_s-Welle nur durch eine seichte Welle getrennt.

Von dem auf diese Weise erreichten höheren Niveau der Curve erhebt sich die der postextrasystolischen A-Vorhofsystole entsprechende a-Welle. Sie ist grösser als die übrigen Wellen; infolge der grösseren Füllung des Vorhofes und der stärkeren Contraction der sie bewirkenden Systole.

Eine besondere Stellung unter den Vorhofextrasystolen nehmen die vom Ventrikel rückläufig ausgelösten auch hinsichtlich des Venenpulses ein. Sie sollen bei den ventriculären Extrasystolen, durch die sie ausgelöst werden, besprochen werden.

Hier soll nur noch auf jene seltenen, von uns bei dieser Untersuchungsreihe nur am Kaninchen beobachteten Fälle hingewiesen werden, in denen nach einem auf den Vorhof applicirten Reiz zwei A-Extrasystolen auftraten. In Fig. 3 sehen wir A^5 eine durch einen Einzelinductionsschlag ausgelöste A-Extrasystole, der die nächste Vorhofsystole in einem Intervall, das kürzer ist als eine Normalperiode, folgt. Diese Vorhofsystole, die durch keinen entsprechenden elektrischen Reiz ausgelöst ist, muss, weil sie vorzeitig ist, gleichfalls als Extrasystole aufgefasst werden. Sucht man nach einer Erklärung dieser Erscheinung,

so muss man allerdings die Möglichkeit zugeben, dass der eine elektrische Reiz unmittelbare zwei aufeinander folgende Extrasystolen ausgelöst hat, wie dies schon bekannt ist, aber in diesem Falle wohl nicht zutrifft, weil es zu einer solchen Wirkung nur bei Anwendung sehr starker Reize kommt, während hier keine stärkerer Reiz angewendet wurde als sonst. Es dürfte sich vielmehr so verhalten, dass die durch die A-Extrasystole A^5 ausgelöste Ventrikelextrasystole V^5 ihrerseits wieder durch rückläufige Erregung die A-Extrasystole A^6 hervorgerufen hat.

An der Venenpulscurve kommt es entsprechend der raschen Aufeinanderfolge der Vorhofsystolen zum Ausdruck, dass die der vorzeitigen a-Welle folgende a-Welle in einem kürzeren Intervall auftritt, als es der Dauer einer Normalperiode entspricht. Dass die Welle a^5 auch wirklich eine vorzeitige a-Welle und nicht etwa eine v_5-Welle, ausgelöst durch die der Ventrikelextrasystole V^5 vorangehende Ventrikelcontraction, ist, geht aus dem frühzeitigen Abfalle dieser Welle hervor.

B. Auriculäre Bigeminie.

Treten Extrasystolen mit einer gewissen Gesetzmässigkeit auf, so kommt es zu einer Allorhythmie des Herzschlages. So häufig sporadische auriculäre Extrasystolen auch auf natürliche Reize hin auftreten, so selten sieht man unter diesen Umständen auriculäre Allorhythmien, wie wohl die continuirliche auriculäre Bigeminie aus der klinischen Erfahrung am menschlichen Herzen bekannt ist[1]).

Wir studirten daher das Verhalten des Venenpulses bei continuirlicher auriculärer Bigeminie an solchen Fällen, in denen die Bigeminie durch in entsprechender Weise auf den Vorhof applicirte Einzelinductionsschläge erzeugt wurde.

Um nun diese, so wie es erforderlich ist, zu verabfolgen, bedienten wir uns eines von dem Mechaniker des Institutes J. Waraus zu diesem Zwecke eigens construirten Apparates, dessen genaue Beschreibung an einer anderen Stelle erfolgen soll. Er ermöglicht es, dass der Vorhof oder Ventrikel, je nachdem man die Versuchsanordnung trifft, automatisch vermittelst einer Hebelübertragung den primären Strom des Inductionsapparates bei jeder zweiten Systole schliesst und ihn bei der nachfolgenden Diastole wieder öffnet. An dem Apparat ist weiterhin eine Einrichtung getroffen, dass sämmtliche Schliessungsschläge abgeblendet werden, eine Einrichtung, die insofern nicht von so grosser Bedeutung ist, da die Schliessungsschläge in die Zeit der refractären Periode des Herzens fallen.

Auf diese Weise reizt sich also der betreffende Herzabschnitt selbst während der Diastole jeder Normalcontraction, während die Extracontraction ungestört abläuft.

Fig. 4 zeigt die Curven einer continuirlichen auriculären Bigeminie, die auf die eben beschriebene Weise gewonnen wurde. An der Venen-

1) H. E. Hering, Ueber continuirliche Herzbigeminie. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 79.



pulscurve wechseln grosse und kleine Wellen regelmässig ab, die grossen von einem höheren Niveau sich erhebend als die kleineren. Man sieht, dass die grossen Wellen den normalen Vorhofsystolen, die kleinen den Extrasystolen entsprechen. Die Curven sind nach den vorangehenden Erörterungen über das Verhalten des Venenpulses bei einzelnen A-Extrasystolen sofort verständlich. Die grössere Vorhofsystole macht die grössere Vorhofwelle, wie wohl die vorzeitige Vorhofwelle im Vergleiche zu der Grösse der sie auslösenden Contraction wegen der bereits erörterten Entleerungsbehinderung unverhältnissmässig gross erscheint. Nach jeder Extrasystole kommt es zu einer venösen Stauung, sodass sich die der nächsten normalen Vorhofsystole entsprechende Vorhofwelle von einem höheren Niveau aus erhebt.

C. Auriculäre extrasystolische Tachycardie.

Den Uebergang von der continuirlichen auriculären Bigeminie zur auriculären extrasystolischen Tachycardie bilden jene Fälle von continuirlicher auriculärer Bigeminie, bei denen der Zeitwerth des einzelnen Bigeminus kürzer ist als der zweier Normalperioden. Sonst entstehen auriculäre extrasystolische Tachycardien dadurch, dass die Extrareize sich in so rascher Folge entwickeln, dass die Ursprungsreize garnicht zur Geltung kommen können.

Wir bringen hier Venenpulscurven von Vorhoftachycardien, die durch in rascher Folge auf den Vorhof applicirte Einzelinductionsschläge erzeugt wurden. Um die Inductionsschläge in entsprechender Weise zu verabfolgen, verwendeten wir einen in den primären Strom des Inductionsapparates eingeschalteten Unterbrecher, an dem gleichzeitig eine Vorrichtung zur Abblendung der Schliessungsschläge angebracht war[1]).

Aus den mitgetheilten Curven ergiebt sich für das Verhalten des Venenpulses bei den durch frequente Extrareize entstandenen Tachycardien folgendes:

Jede Vorhofsystole macht eine Vorhofwelle; die Grösse der Vorhofwelle ist verschieden, je nach der Grösse der sie auslösenden Vorhofcontraction und je nach dem Widerstande, die der Vorhof während seiner Entleerung findet.

Während der Tachycardie kommt es gewöhnlich zu einer meist nicht sehr beträchtlichen Drucksteigerung im venösen System, die nach Ablauf der Tachycardie sich rasch ausgleicht.

Fig. 5 zeigt eine Vorhoftachycardie, während welcher der Vorhof in ausgesprochenem Alternans schlägt[2]); der Ventrikel selbst schlägt nach einigen Unregelmässigkeiten schliesslich auch im Alternans. Es kommt hier für die

1) Auch dieser Apparat wurde von dem Mechaniker des Instituts J. Waraus angefertigt.

2) Auf die Erklärung der Erscheinungen am Vorhof und Ventrikel soll bei einer anderen Gelegenheit näher eingegangen werden. Es sei hier nur bemerkt, dass es sich um einen Alternans in Folge sehr frequenter künstlicher Reize handelt. Bei einem gewissen Grade von Erstickung fällt jede zweite Ventrikelsystole aus.

einzelnen Vorhofsystolen immer der gleiche Entleerungswiderstand in Betracht und man sieht, wie die grössere Vorhofsystole auch die grössere Venenpulswelle macht.

Fig. 6 stellt gleichfalls eine extrasystolische Vorhoftachycardie dar, während der Vorhof im Alternans schlägt. Die Grössenunterschiede der einzelnen der Systolen sind ganz geringfügig, dagegen ist aber der Entleerungswiderstand für die einzelnen Contractionen ein sehr verschiedener: es löst nämlich nur jede zweite Vorhofsystole eine Ventrikelcontraction aus und dabei kommt es dazu, dass jede zweite Vorhofsystole zu einer Zeit erfolgt, zu der sich der Ventrikel noch in voller Contraction befindet. Bei Betrachtung der Venen- und der Vorhofcurve findet man ein der vorigen Figur entgegengesetztes Verhalten: es entspricht hier der kleineren Erhebung an der Vorhofcurve die grössere Venenpulswelle. Die Ursache dieser Erscheinung ist, wie bei den Ventrikelsystolen noch näher ausgeführt werden wird, die Entleerungsbehinderung, welche die Vorhofsystole, die die kleinere Erhebung zeichnet, erfährt.

II. Venenpuls bei ventriculären Extrasystolen.

A. Sporadische ventriculäre Extrasystolen.

Für die Entstehung der Erscheinungen am Venenpulse beim Auftreten von ventriculären Extrasystolen kommen folgende Umstände in Betracht:

1. Die ventriculäre (V) Extrasystole beginnt in den meisten Fällen in einer solchen Phase der A-Contraction, dass sie eine Entleerungsbehinderung[1]) für den Vorhof abgiebt.

Erfolgt die V-Extrasystole kurz vor oder gerade in dem Zeitpunkt, in dem der Vorhof in seinem durch die V-Extrasystole nicht veränderten Rhythmus gemäss zu schlagen beginnt, so kann der Vorhof sein Blut nicht in die Kammer entleeren, sondern er muss seinen ganzen Inhalt dem aus dem Venensystem beständig zuströmenden Blute entgegen in die Venen austreiben. Auf diese Weise entleert er sich gegen einen grösseren Widerstand als in der Norm; er arbeitet mehr unter isometrischen Verhältnissen und macht dementsprechend eine geringe Volumschwankung. Die Folge davon, dass der Vorhof seinen ganzen Inhalt nach der Vene entleert, ist, dass die entsprechende a-Welle an der Venenpulscurve ganz besonders gross erscheint (Fig. 7, 8, 10, 11, 15, 16, 17).

Hat man es zufällig nur mit solchen Fällen zu thun, in denen die Vorzeitigkeit der ventriculären Extrasystole eine solche ist, dass sich Vorhof und Ventrikel im nämlichen Augenblick zu contrahiren beginnen, so könnte man verleitet werden, die grosse, für V-Extrasystolen so charakteristische a-Welle für eine Kammerpuls-v_p-Welle (positiver Venenpuls) zu halten (Fig. 7, V^1); durchmustert man jedoch eine Reihe von V-Extrasystolen mit verschiedenen Graden von Vorzeitigkeit, so kann man sich

1) H. E. Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 82. 37.

leicht überzeugen, dass der Beginn der in Rede stehenden Welle stets dem Beginne der Vorhofcontraction, nicht aber dem der Ventrikelcontraction entspricht (Fig. 7, V^2, V^3, V^4).

Ist die Vorzeitigkeit der V-Extrasystole eine sehr geringe, gerade kleiner als das Intervall A_s-V_s (Fig. 8, V^3), so kann der Vorhof wenigstens in der ersten Zeit seiner Systole einen Theil seines Inhaltes in die Kammer entleeren, ebenso wenn die Vorzeitigkeit der V-Extrasystole eine sehr grosse ist, sodass die Vorhofcontraction zu einer Zeit beginnt, in der sich die Kammermusculatur dem Zustande der völligen Erschlaffung nähert, der Vorhof also den nunmehr nur wenig erhöhten Kammerdruck überwinden kann (Fig. 7, V^4). In beiden Fällen ist die a-Welle entsprechend dem geringeren Rückfluss in die Hohlvenen kleiner als unter den zuerst erörterten Verhältnissen, wenn auch immerhin noch grösser als gewöhnlich.

Bei ganz minimaler Vorzeitigkeit (Fig. 8, V^1, V^2) kann es dazu kommen, dass als einziges Zeichen der Entleerungsbehinderung nur eine Verkleinerung der Volumschwankung des Vorhofes zu sehen ist, während die Vergrösserung der entsprechenden a-Welle an der Venenpulscurve garnicht zum Ausdruck kommt[1]).

Ist die V-Extracontraction vollständig abgelaufen, ehe die nächste Vorhofcontraction kommt (Fig. 9, V^2) — wie dies nur bei sehr langsamer Herzfrequenz vorkommen kann —, so entspricht dieser keine grössere a-Welle; ja die letztere kann sogar kleiner sein. Dies darf man vielleicht so erklären, dass es während der der V-Extrasystole folgenden Vorhofsystole zu einem sehr geringen Rückfluss in die Hohlvenen kommt, da letztere ihr Blut in einen gerade entleerten und durch das aus dem Vorhof nachströmende Blut noch nicht gefüllten Ventrikel eintreibt.

2. Wie jede Ventrikelcontraction, so macht auch die Ventrikelextracontraction eine v_s-Welle. Die v_s-Welle ist nun nicht immer an der Venencurve ausgeprägt: wo dies aber der Fall ist, zeigt die v_s-Welle der V-Extrasystole ein ganz charakteristisches Verhalten.

Fällt die V-Extrasystole so, dass ihre v_s-Welle zur Zeit des Ablaufens der grossen a-Welle sich entwickelt (Fig. 10), so wird sie durch diese vollständig verdeckt. Es folgt demgemäss auf die sie verdeckende a-Welle keine v_s-Welle mehr, sondern sogleich die Periode der Stauung (s).

---

1) Eine Entleerungsbehinderung ergiebt sich für den Vorhof in allen jenen Fällen, in denen seine Systole ganz oder theilweise zur Zeit des Atrioventricularklappenschlusses fällt. Zu diesen Erscheinungen kommt es nicht nur bei Extrasystolen ventriculären und — wie auch schon erwähnt — auriculären Ursprungs, sondern auch bei Ueberleitungsstörungen (Fig. 16). Wir konnten die hier erörterte Erscheinung sogar bei Acceleransreizung beobachten. Bei einem atropinisirten Hunde, bei dem wiederholte rechtsseitige Acceleransreizungen vorgenommen wurden, trat während jeder Reizung eine Periode auf, während der das Intervall A_s-V_s so verkürzt war, dass ein Theil der Vorhofsystole bereits in den Beginn der Ventrikelcontraction fiel. Diese Periode war am Venenpuls dadurch gekennzeichnet, dass während derselben die Vorhofwellen viel grösser waren als sonst (Fig. 21).

Ist die Vorzeitigkeit geringer, so wird nur der Beginn der v_s-Welle von der a-Welle verdeckt; in ihrem übrigen Theile schliesst sie sich dem absteigenden Schenkel der a-Welle an (Fig. 9, V^1).

In jenen oben erwähnten Fällen, in denen die V.-Extrasystole abgelaufen ist, ehe die nächste A-Contraction auftritt (Fig. 9, V^2) sehen wir zwei v_s-Wellen einer a-Welle folgen.

3. Die V-Extrasystole setzt eine Circulationsstörung, von der wir hier nur die im Vorhof- und Venensystem auftretende Stauung besprechen wollen.

Für ihre Entstehung kommen folgende Umstände in Betracht:

1. Die Abkürzung der Füllungszeit des Ventrikels, wodurch der Abfluss des Blutes aus dem Vorhof- und Venensystem nach der Kammer vorzeitig unterbrochen wird.

2. Die Entleerungsbehinderung, die in den weitaus meisten Fällen der Vorhof erfährt, in Folge deren derselbe seinen Inhalt garnicht oder nur theilweise in die Kammer, sondern in dem entsprechenden Verhältniss in die Venen entleert.

Bei der auf die Extrasystole folgenden diastolischen Erweiterung des Ventrikels eröffnet sich dem im Vorhof- und Venensystem gestauten Blute der Kammerraum, während gleichzeitig immer neues Blut aus den Venen dem Herzen zufliesst.

Durch die postextrasystolische Systole wird das im Herzen angesammelte Blut wieder entfernt; oft bleibt aber noch ein Rest der Stauung zurück, der erst durch die folgenden Systolen entfernt wird.

An der Venenpulscurve kommen diese Verhältnisse darin zum Ausdruck, dass dieselbe nach der mit der V-Extrasystole synchronen a-Welle ansteigt und sich erst von diesem erhöhten Niveau aus die der postextrasystolischen Systole entsprechende a-Welle erhebt (Fig. 10). Diese a-Welle imponirt häufig durch ihre Grösse, ein Umstand, der wohl darauf zurückzuführen ist, dass der Vorhof sich bei stärkerer Füllung contrahirt und eine grössere Blutmenge austreibt.

Eine besondere Besprechung auch hinsichtlich des Venenpulses verlangen

1. die V-Extrasystolen, die rückläufig eine Vorhoferregung auslösen,

2. die eingeschobenen V-Extrasystolen.

Sobald es durch eine V-Extrasystole zu einer rückläufig ausgelösten Vorhofextrasystole kommt (Fig. 8, V^6, V^7, V^8, Fig. 11, V^2), haben wir es nunmehr auch mit einer A-Extrasystole zu thun und wir finden am Venenpulse die für A-Extrasystolen charakteristische Aenderung im Rhythmus der a-Wellen. Da weiter das Intervall V_s-A_s (Kammersystole-Vorhofsystole) kürzer ist, als die Dauer der V-Extracontraction, so erfährt die Vorhofsystole eine Entleerungsbehinderung und die durch die rückläufige A-Extrasystole bedingte a-Welle zeigt auch die für das Vorhandensein einer V-Extrasystole so charakteristische Grösse.

Das Studium des Venenpulses bei eingeschobenen ventriculären Extrasystolen wird dadurch erschwert, dass es nur unter besonderen Umständen gelingt, Extrasystolen dieser Art zu erhalten.

Wir haben das Zustandekommen einer Interpolation einer durch einen Einzelinductionsschlag ausgelösten V-Extrasystole nur dann beobachtet, wenn die Herzaction relativ sehr langsam war.

In jenen Versuchen, welchen die hier mitgetheilten Curven entnommen sind, wurde die Verlangsamung der Frequenz durch Kältewirkung erzielt. Wir hüllten die Hunde — in diesen Fällen waren es ganz junge Thiere im Alter von 1—2 Monaten — in mit Eiswasser durchtränkte Tücher und liessen bei der Einbindung der Venencanüle sowie auch sonst einigemal ganz kurze Zeit hindurch eine gekühlte NaCl-Lösung (ca. 10 ^{0}) in die Vene einfliessen.

Auch die Vagusreizung kann man zur Herabsetzung der Herzfrequenz verwenden; doch ist dies weniger zu empfehlen, da man sowohl bei dyspnoischer als auch bei electrischer Vagusreizung verhältnissmässig schwer eine gleichmässige Verlangsamung erzielt.

Hat man nun auf diese oder jene Weise die zur Interpolation angestrebte langsame Herzfrequenz erzielt, so hat man es noch nicht in der Hand, eingeschobene Extrasystolen zu erzeugen, da die durch den Einzelinductionschlag ausgelöste V-Extrasystole durch rückläufige Erregung eine A-Extrasystole hervorrufen kann. Immerhin kann man bei Thieren, bei denen eine grosse Neigung zu rückläufigen A-Extrasystolen besteht, durch Auslösung sehr frühzeitiger V-Extrasystolen das Wirksamwerden einer solchen rückläufigen Erregung verhindern.

Die Erscheinungen an der Venenpulscurve bei eingeschobenen V-Extrasystolen (Fig. 12, 13, 14) sind leicht verständlich. Es schiebt sich zwischen die v_s-Welle, welche der der interpolirten V-Extrasystole vorangehenden Ventrikelcontraction angehört und der a-Welle, welche durch die der interpolirten V-Extrasystole folgende Vorhofsystole bedingt ist, noch eine Welle v_{si} ein (Fig. 12, 13, 14). Diese Welle ist die der eingeschobenen V-Extrasystole angehörige Ventrikelstauungswelle.

Wer der Meinung ist, dass es sich hier (wenigstens in Fig. 13 u. 14) nicht um eine Kammerstauungs-, sondern um eine Kammerpulswelle handelt, wird durch die mitgetheilten Curven vielleicht nicht zu überzeugen sein. Nach unseren Erfahrungen sprechen jedoch folgende Erwägungen gegen die Deutung der in Rede stehenden Welle als Kammerpulswelle.

Von einer Kammerpulswelle wäre zu erwarten, dass sie

1. in Hinsicht auf den Beginn der sie bedingenden Ventrikelcontraction früher auftreten,
2. in Hinsicht auf die Grösse dieser Contraction bedeutend grösser sei und
3. in Hinsicht auf den Gipfelpunkt dieser Contraction früher abfalle.

Nach unseren bisherigen Untersuchungen über die Kammerstauungswelle, die noch nicht abgeschlossen sind, neigen wir zu der Ansicht, dass die Entstehungsbedingung für diese Welle mit dem Beginn der Ventrikelcontraction gegeben ist, dass der Zeitpunkt ihres Erscheinens aber davon abhängt, ob diese Welle mit anderen an der Vene auftretenden Wellen interferirt oder nicht. Geht einer Ventrikelcontraction keine Vor-

hofsystole voran, so tritt die Kammerstauungswelle viel früher auf (s. Fig. 19 bei x), als wenn eine solche ihr vorangeht (s. Fig. 19 bei o), nämlich ungefähr zur Zeit des Beginnes der Ventrikelcontraction und gewinnt in diesem besonderen Falle eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Kammerpulswelle. Diese Aehnlichkeit tritt umsomehr hervor, wenn die Welle in Folge einer vorhandenen Stauung, wie in den hier angeführten Beispielen Fig. 13 u. 14, etwas grösser ausfällt. Wie gesagt, nach unseren Erfahrungen müsste aber diese Welle als Kammerpulswelle noch grösser, ihr Anstieg rascher und ihr Abfall frühzeitiger sein.

Wenn die eingeschobene v_s-Welle in den hier mitgeteilten Curven etwas später beginnt, als die sie bedingende Ventrikelcontraction, wiewohl derselben keine Vorhofsystole vorangeht, so ist dies wohl auf den starken Abfall der der eingeschobenen v_s-Welle vorangehenden v_s-Welle zu beziehen.

Hervorzuheben ist, wie verschieden die der eingeschobenen V-Extrasystole entsprechende v_s-Welle in den hier wiedergegebenen Curven zum Ausdruck kommt. In Fig. 12 ist der aufsteigende Schenkel dieser Welle kaum angedeutet, in Fig. 13, 14 ist er sogar ein wenig länger als der absteigende. Die Verhältnisse erklären sich aus dem Grade der hier beträchtlicheren Stauung und der Grösse der eingeschobenen V-Extracontractionen. Je grösser die Stauung, desto früher, steiler und höher der Anstieg der Stauungswelle; je grösser die V-Extracontraction, desto grösser ist der Abfall der Stauung während ihrer Diastole, desto stärker ist auch der absteigende Schenkel der v_s-Welle ausgeprägt.

Ich verzichte, hier noch ausführlicher darauf einzugehen, dass wir es mit einer v_s-Welle zu thun haben, da dies Gegenstand einer speciellen Mittheilung werden soll.

B. Continuirliche ventriculäre Bigeminie.

Unter den auf ventriculären Extrasystolen beruhenden Allorhythmien, die man nach Anwendung natürlicher Reize beobachten kann, nimmt, was die Häufigkeit anbelangt, die continuirliche ventriculäre Bigeminie den ersten Platz ein, sodass wir in reichem Maasse Gelegenheit hatten, in solchen Fällen den Venenpuls zu studieren. Ausserdem erzeugten wir auch noch auf künstlichem Wege continuirliche ventr. Bigeminie durch entsprechende Application von Einzelinductionsschlägen und verzeichneten auch da den Venenpuls.

Wir theilen hier die Curven von drei Fällen von continuirlicher ventriculärer Bigeminie mit. Fig. 15 stellt eine solche Bigeminie dar, die während einer Aortenabklemmung auftrat; die auf Fig. 16 u. 17 wiedergegebenen Bigeminien wurden durch entsprechende Verabfolgung von Einzelinductionschlägen auf den Ventrikel gewonnen. Auf Fig. 16 wurden die als Reiz wirkenden Stromschliessungen und -Unterbrechungen aus freier Hand gesetzt; auf Fig. 17 erfolgte die Application von Einzelinductionschlägen mit dem oben besprochenen Apparat für automatische Herzreizung.

Die Erscheinungen am Venenpuls sind nach den vorhergegangenen Erörterungen über sporadische Extrasystolen sofort verständlich: die

Vorhofsystolen bezw. die a-Wellen behalten ihren Rhythmus bei, jede zweite Vorhofsystole ist kleiner, die von ihr ausgelöste A-Welle grösser, weil für diese Vorhofsystole die V- Extrasystole eine Entleerungsbehinderung setzt. An Fig. 16 u. 17 lässt sich gut erkennen, wie nach einer V- Extrasystole jedesmal sich eine gewisse Stauung einstellt und die der nachfolgenden Vorhofsystole entsprechende A-Welle auf einem höheren Niveau anhebt.

C. Ventriculäre extrasystolische Tachycardie.

Eine ventriculäre Tachycardie kann dadurch entstehen, dass sich zwischen zwei normale Systolen regelmässig eine Extrasystole einschiebt. Es wechselt also bei einer Tachycardie dieser Art immer eine durch einen Ursprungsreiz bedingte normale Ventrikelsystole mit einer durch einen am Ventrikel angreifenden Extrareiz hervorgerufenen Ventrikelextrasystole ab.

Entwickeln sich jedoch die Extrareize in so rascher Folge, dass die Ursprungsreize nicht mehr zur Geltung kommen können, so kommt es zu einer ventriculären Tachycardie, die nur aus Extrasystolen besteht.

Bei letzteren Tachycardien kann der Vorhof entweder seinen ursprünglichen Reiz beibehalten oder aber durch eine vom Ventrikel ausgehende rückläufige Erregung beeinflusst werden.[1])

Je nachdem verhält sich der Venenpuls verschieden.

In dem ersteren Falle, wo der Ventrikel keine rückläufigen Extrasystolen auslöst (Fig. 18), sieht man die a-Wellen in unregelmässigem Rhythmus auftreten: sie weisen nur in ihrer Grösse Verschiedenheiten auf, je nach der Grösse der Entleerungsbehinderung, die für jede einzelne Vorhofsystole besteht. a-Welle 2 in Fig. 15 ist so gross, weil Vorhof- und Kammersystole 2 gleichzeitig beginnen, a-Welle 3 hebt auf einem höheren Niveau an und ist gleichfalls so gross, weil die A-Systole 3 ein ganz kleines Theilchen nach der V-Systole 3 beginnt. a-Welle 4 ist kleiner und nähert sich mit dem Ende ihres absteigenden Schenkels dem ursprünglichen Niveau, weil die Vorhofsystole 4 sich genügend entleeren kann, ehe noch die Kammercontraction erfolgt u. s. w.

Besteht am Vorhofe während der ventriculären Tachycardie eine Bradycardie, so kommen zwischen den a-Wellen, die je nach dem Grade der sich ihnen darbietenden Entleerungsbehinderung an Grösse variiren, noch die durch die Ventrikelcontractionen bedingten v_s-Wellen an der Venenpulscurve zum Ausdruck. Wir verweisen hier auf Fig. 19, in der am Ventrikel eine ventriculäre extrasystolische Tachycardie auftritt, während der Vorhof unter Vaguswirkung schlägt (Verlangsamung der Schlagfolge, Verkleinerung der Contractionen). Es kommt hierbei zu einer völligen Dissociation, so dass weder vom Vorhof auf den Ventrikel noch umgekehrt eine Erregung übergeht. Bei oberflächlicher Betrachtung

1) H. E. Hering hat in einer früheren Mittheilung: Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Arch. Bd. 82. 1900. S. 5 u. S. 20, eine spontane Tachycardie beschrieben, bei der es zu einer rückläufigen Erregung des Vorhofes kam.



macht es den Eindruck, als ob am Ende der Curve, wo der Vorhof eine raschere Schlagfolge angenommen hat, die Vorhofsystolen vom Ventrikel rückläufig ausgelöste Extrasystolen wären. Bei der Ausmessung kann man jedoch feststellen, dass das Intervall V_s - A_s nicht nur in seiner Länge beträchtlich variirt, sondern auch stellenweise ganz fehlt, wodurch die Möglichkeit einer rückläufigen Erregung widerlegt erscheint.

Im zweiten Falle, wo es zu rückläufiger Erregung des Vorhofes kommt, passt sich der Vorhof in seiner Schlagfolge dem Ventrikel an, nnd so sehen wir denn auch eine beschleunigte Frequenz der a-Wellen. Auf Fig. 20 erfolgt die Vorhofsystole 2 noch zu der Zeit, die dem ursprünglichen Rhythmus entspricht, die Vorhofsystolen 3—7 sind bereits rückläufig ausgelöst.

Während der ventriculären Tachycardie kommt es meist zu einer Drucksteigerung im venösen System, die nach Ablauf der Tachycardie ganz allmälig verschwindet (Fig. 18, 20).

Erklärung der mitgetheilten Curven auf Tafel I–V.

J = Vene; A = Vorhof; V = Ventrikel; C = Carotis. Auf den untersten Geraden ist die Zeit in Sekunden, auf der zweiten Geraden von unten sind die Reize markirt. Wo die Reizmarkirung durch eine von zwei Senkrechten getragene Erhöhung der Horizontalen erfolgt, entspricht die erste der beiden Senkrechten einem Schliessungs-, die zweite einem Oeffnungsinductionsschlag. Die dritte Gerade von unten (in jenen Curven, in denen keine Reizmarkirung da ist, die zweite) stellt die Abscisse der Carotiscurve dar. Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen.

In den Fig. 1—17 ist folgende Bezeichnung durchgeführt:

A = Vorhofsystole.

$A\alpha$ = Vorhofsystole, die in Folge der der am Ventrikel aufgetretenen Extrasystole keine Ventrikelsystole auslöst.

$A^{1,2}$ = Vorhofextrasystolen.

$A_r^{1,2}$ = Rückläufig ausgelöste (retrograde) Vorhofextrasystolen.

V = Ventrikelsystole.

$V^{1,2}$ = Ventrikelextrasystolen.

$V_i^{1,2}$ = Eingeschobene (interpolirte) Ventrikelextrasystolen.

a = Vorhofwelle.

α = Vorhofwelle einer Vorhofsystole $A\alpha$.

$a^{1,2}$ = Vorhofwellen, bedingt durch Vorhofextrasystolen.

$a_r^{1,2}$ = Vorhofwellen, bedingt durch retrograde Vorhofextrasystolen.

v_s = Ventrikelstauungswelle.

$v_s^{1,2}$ = Ventrikelstauungswellen, bedingt durch Ventrikelextrasystolen.

$v_i^{1,2}$ = Ventrikelstauungswellen, bedingt durch interpolirte Ventrikelextrasystolen.

s = Periode der Stauung.

C = Carotispuls.

$c^{1,2}$ = Carotisextrapulse.

c_i = Eingeschobener Carotisextrapuls.

Figur 1. Hund. Auriculäre Extrasystole A_1 bei in Folge von Muscarinwirkung verlangsamter Herzschlagfrequenz.

Figur 2. Hund. Auriculäre Extrasystolen von verschiedengradiger Vorzeitigkeit.

Figur 3. Kaninchen. Auriculäre Extrasystolen. Die durch die auriculäre Extrasystole A^5 ausgelöste V-Extrasystole V^5 löst rückläufig wiederum eine auriculäre Extrasystole A_r^6 aus.

Figur 4. Hund. Continuirliche auriculäre Bigeminie, erzeugt mit dem Apparat für automatische Herzreizung.

Figur 5 u. 6. Hund. Auriculäre Tachycardien, erzeugt durch sehr frequente Einzelinductionsschläge vermittelst des im Texte erwähnten Stromunterbrechers.

Figur 7. Hund. Ventriculäre Extrasystolen von verschiedengradiger Vorzeitigkeit.

Figur 8. Hund. Ventriculäre Extrasystolen.
V^1, V^2, V^3 = Ventriculäre Extrasystolen mit sehr geringer Vorzeitigkeit.
$A_r^1 A_r^2 A_r^3$ = Auriculäre Extrasystolen, rückläufig ausgelöst durch die ventriculären Extrasystolen $V^6 V^7 V^8$.

Figur 9 u. 10. Hund. Verhalten der v_s-Welle bei ventriculären Extrasystolen. Verlangsamte Herzfrequenz in Folge von Muscarineinwirkung.

Figur 11. Hund. Zwei ventriculäre Extrasystolen, wovon die zweite rückläufig eine auriculäre Extrasystole auslöst.

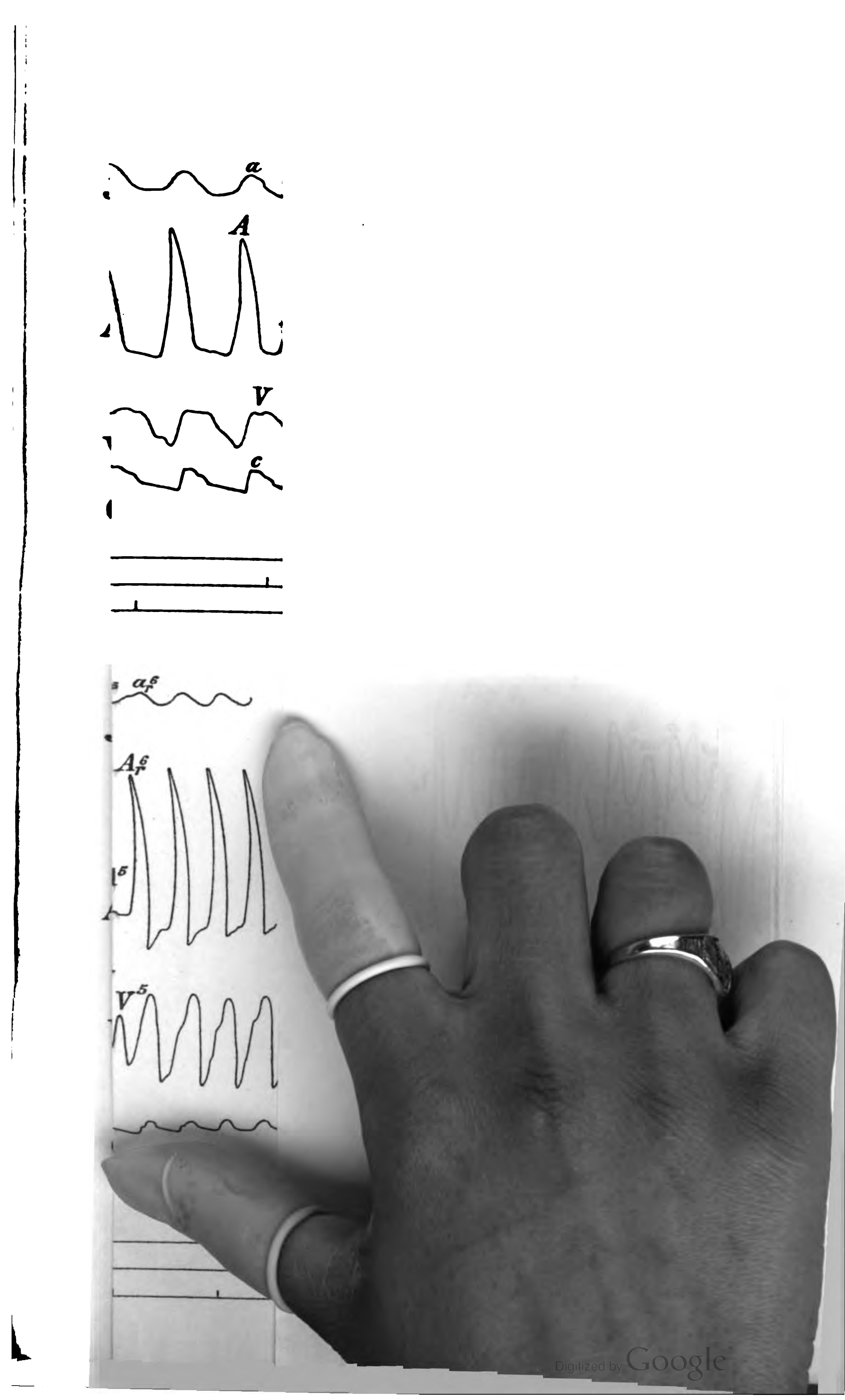
Figur 12, 13, 14. Hund. Eingeschobene ventriculäre Extrasystolen.

Figur 15, 16, 17. Hund. Continuirliche ventriculäre Bigeminien.
Figur 15. Aufgetreten während einer Aortenabklemmung.
Figur 16. Erzeugt durch Einzelinductionsschläge. Die Stromschliessungen und -Unterbrechungen erfolgen aus freier Hand.
Figur 17. Erzeugt durch Einzelinductionsschläge vermittelst des Apparates für automatische Herzreizung.

Figur 18, 19, 20. Hund. Ventriculäre extrasystolische Tachycardien.
Figur 18, 20. Erzeugt durch sehr frequente Einzelinductionsschläge vermittelst des im Texte erwähnten Stromunterbrechers. (Auf die in den Curven eingetragenen Zahlen ist im Text Bezug genommen.)
Figur 19. Aufgetreten während dyspnoischer Vagusreizung (a = Vorhofwelle, v_s = Ventrikelstauungswelle).

Figur 21. Hund. Vergrösserung der Vorhofwellen in Folge einer während einer Acceleransreizung aufgetretenen starken Verkürzung des Intervalles A_s - V_s.





a
A
V
c
a_r^6
A_r^6
V^5

IV.

Aus der propaedeutischen Klinik in Prag.

Ueber das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des menschlichen Herzens.

Von

Dr. **O. Pan,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel VI—IX.)

Einen wertvollen Anhaltspunkt, um bei Extrasystolen den Angriffspunkt des Extrareizes zu ermitteln, besitzen wir — worauf in einem Vortrage am 14. Dec. 1900 H. E. Hering zuerst die Aufmerksamkeit lenkte — in der Analyse des Venenpulses. Der an den Vv. jugulares aufgenommene Puls zeigt in der Mehrzahl der Fälle drei wohlausgeprägte Wellen: 1. eine durch die Vorhofcontraction erzeugte Welle a (atrium), 2. auf diese unmittelbar folgend eine Welle, die der Erhebung der benachbarten Carotis (c) entspricht und 3. in grösserer oder kleinerer Entfernung auf diese folgend eine Welle, die ihre Entstehung einer Stauung in Folge der Ventrikelthätigkeit verdankt und daher von H. E. Hering Ventrikelstauungswelle (v_s) benannt wurde.

Diese drei Wellen sind bei rhythmischer Thätigkeit meist wohl ausgeprägt. Wesentlich anders gestaltet sich die Venenpulscurve, wenn der Rhythmus der Herzthätigkeit gestört ist.

Nachfolgend sei eine Reihe von Fällen mitgetheilt, in denen arhythmische Herzthätigkeit in Form von Extrasystolen vorhanden war und bei welchen es jedesmal gelang, mittels der Aufnahme des Venenpulses den Angriffspunkt des Extrareizes festzustellen.

Bezüglich der Technik bei der Aufnahme der Curven sei bemerkt, dass dieselbe die gleiche war, wie sie von H. E. Hering[1]) in der kürzlich erschienenen Abhandlung „Ueber continuirliche Herzbigeminie" beschrieben ist und verweise ich auf die dortselbst gemachten Angaben. Der Blutdruck wurde mit dem ebendort erwähnten Blutdruckmesser am Oberarme bestimmt.

A. Der Angriffspunkt des Extrareizes ist der Ventrikel.

Fall 1. Fig. 1 und 2 stammt von Patientin M. J., aufgenommen im November 1901. Die 69 Jahre alte Patientin litt an Emphysem und Bronchitis. Bei der In-

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LXXIX. S. 175. 1904.

spection des Halses fielen an dem sonst gut ausgeprägten Pulse der Jugularvenen starke Erhebungen auf, welche mit Intermissionen am Radialpulse zusammenfielen. Der Blutdruck betrug 180 mm Hg.

· Das graphische Bild des Venenpulses ist, da Patientin stark dyspnoisch war und den Athem nicht anhalten konnte, zwar sehr missgestaltet, doch lässt sich das Charakteristische der ventriculären Bigeminie aus der Curve sehr wohl entnehmen. Da, wo an der Cubitalis eine Extrasystole ausgeprägt ist, zeigt sich an der Venencurve jedesmal eine grosse Erhebung mit fast ebenso jähem Abfall. Die Schlagfrequenz betrug 82, die Länge des Bigeminus entsprach der Länge zweier Normalperioden. In der Krankengeschichte findet sich keine Bemerkung, ob die Extrasystolen von der Kranken subjectiv wahrgenommen wurden.

Fall 2. A. W., 57 Jahre alte Frau, ambulatorisch untersucht. Befund: Insuffic. valv. mitr., sehr häufige Extrasystolen, welche subjectiv nicht wahrgenommen werden. Blutdruck 120 mm Hg.

An der Cubitalarteriencurve sind die Extrasystolen gut ausgeprägt, variiren jedoch an Grösse. Sie sind kleiner oder grösser, je nachdem der Extrareiz den Ventrikel in einer früheren oder späteren Zeit nach Ablauf der refractären Phase trifft (Fig. 3 u. 4). Entsprechend der Extrasystole finden wir jedesmal an der Vene eine grosse Erhebung. Bei der Ausmessung ergiebt sich, dass der Beginn dieser Venenerhebung zu einer Zeit stattfindet, wo auch der Beginn der regelmässigen Vorhofwelle (a) erfolgen würde, dass also der Rhythmus der Vene bezw. des Vorhofes nicht gestört ist. Wenn aber der Rhythmus der Vorhofaction erhalten ist, so folgt daraus, dass die Extrasystole nicht vom Vorhofe und auch nicht von den Venenostien, sondern vom Ventrikel ausgegangen sein muss. Bei aufmerksamer Betrachtung der Curve finden wir noch ein Moment, welches uns den Beweis für den ventriculären Character der Extrasystole gleichsam vor Augen führt. Vor der grossen Erhebung der Venencurve ist manchmal eine kleine Zacke (bei * Fig. 3) ausgeprägt; dieselbe entspricht, wie sich herausstellte, zeitlich der Carotiswelle. Diese Zacke zeigt sich aber gerade nur dort, wo an der Cubitalis die Extrasystole nur klein ausgeprägt ist, der Extrareiz also sehr frühzeitig eintrifft. In diesen Fällen ist der zeitliche Abstand zwischen der Extrasystole des Ventrikels und der folgenden normalen Vorhofsystole genügend gross, um die durch die Extrasystole erzeugte Carotispulswelle an der Venencurve noch zum Ausdruck kommen zu lassen. Dort, wo die Extrasystole später erscheint, fällt die durch sie erzeugte Carotiswelle zeitlich zusammen mit der Vorhofwelle und kommt demnach an der Venenpulscurve nicht zum Ausdruck (Fig. 4).

Die Schlagfrequenz betrug durchschnittlich 80, die Länge der Bigemini stimmte überein mit der Länge zweier Normalperioden. Bei der ersten an der Patientin erfolgten Pulsverzeichnung, bei welcher der Venenpuls leider nicht mitverzeichnet wurde, kam es plötzlich zu einer kurz andauernden rascheren Schlagfolge, die eine Gruppenbildung von Extrasystolen (kurzdauernde Tachycardie) darstellt (Fig. 5). Bei den späteren Aufnahmen ist eine derartige Gruppirung nicht wiedergekehrt.

Fall 3. K. J., 67 Jahre alte Frau, leidet nach ihrer Angabe an selten auftretenden epileptischen Anfällen, fühlt sich im Uebrigen gesund. Objectiv etwas Lungenemphysem und Arteriosklerose. Bei der ersten Untersuchung fiel auf, dass an dem sonst deutlich sichtbaren Jugularvenenpulse einzelne Pulse ungewöhnlich gross ausgeprägt waren. Dieses Verhalten legte es nach unseren Erfahrungen sofort nahe, dass dem Phänomen Extrasystolen zu Grunde lägen. Bei gleichzeitiger Controle des Radialpulses ergab sich, dass die grossen Venenpulse immer dann in Erscheinung traten, wenn am Radialpulse eine verfrühte kleine Welle zu tasten war. Die Auscultation des Herzens ergab häufige Extrasystolen, sonst an allen Ostien reine begrenzte Töne. Die Extrasystolen wurden subjectiv nicht wahrgenommen. Der Blutdruck betrug 146 mm Hg.

An den Venenpulscurven erkennen wir wieder das Bild der ventriculären Bigemini. Die Ventrikelextrasystolen kamen hier sehr frühzeitig und wir erkennen auch hier vor den grossen Venenwellen die kleinen Zacken +, welche den Carotispulswellen entsprechen (Fig. 6 u. 8). Die Länge der Bigemini war gleich zwei Normalperioden, die Schlagfrequenz betrug etwa 80.

Fall 4. W. F., 40 Jahre alte Frau, kam ambulatorisch auf die Klinik. Seit mehreren Monaten klagt Patientin über Appetitlosigkeit, zeitweises Erbrechen, Herzklopfen. Die Untersuchung ergiebt einen Katarrh der Lungenspitze, ferner eine chronische Endometritis (gynäkol. Klinik). Herz nicht vergrössert, Herztöne begrenzt, zeitweiliges Aussetzen des Pulses, bei gleichzeitiger Auscultation am Herzen Pausen, seltener Extrasystolen.

Dieser Fall ist von besonderem Interesse. Aus den Pulsbildern Fig. 9 u. 10 ersehen wir, dass dort, wo bei einer Intermission am Cubitalpulse auch nicht die kleinste Zacke ausgeprägt ist, der Venenpuls, der sonst die gewöhnliche Form hat, besonders gross und steil wird und nur eine Spitze aufweist. Nach der Besprechung der früheren Fälle macht die Deutung dieses Falles keine Schwierigkeiten. Es hat hier nicht nur der Vorhof im alten Tempo weitergeschlagen, sondern es ist sicher am Ventrikel eine Extrasystole ausgelöst worden. Aus dem Pulsbilde der Arterie allein wäre es nicht zu entscheiden gewesen, ob es sich in diesem Falle nicht um einen wirklichen Ausfall einer Ventrikelcontraction, d. h. um einen wahren Pulsus deficiens zu dieser Zeit gehandelt hätte, da Herztöne zur Zeit der Extrasystole nicht gehört wurden. An der Hand des Venenpulses können wir aber sagen, dass sicherlich eine Ventrikelcontraction stattgefunden hat, dass diese Ventrikelcontraction jedoch in einem sehr frühen Stadium nach Ablauf der refractären Phase erfolgte und nur zu schwach war, um die Oeffnung der Semilunarklappen zu erwirken oder zwar die Klappen öffnete, der Blutzufluss aber ein zu geringer war, um an der Cubitalis eine Welle zu erzeugen. Deshalb das vollkommene Fehlen einer arteriellen Welle an den Curven der Cubitalis und Jugularis, deshalb so häufig das negative Ergebniss bei der Auscultation, dagegen wohl ausgeprägt das charakteristische Merkmal einer stattgehabten Ventrikelcontraction, nämlich die grosse steile einspitzige Welle an der Venencurve.

Dieser Fall giebt uns Gelegenheit, uns mit der Frage des Pulsus deficiens kurz zu beschäftigen. Als solcher wird bekanntlich ein Puls bezeichnet, wo dem Fehlen einer Pulswelle der wirkliche Ausfall einer

Herzcontraction entspricht. Es wird jedoch häufig von einem Pulsus deficiens gesprochen, wenn das Ausfallen der Pulswelle mit dem Fehlen des Auscultationsphänomens am Herzen einhergeht, und sogar dieser Pulsform eine andere Prognose zugeschrieben als dem Pulsus bigeminus. H. E. Hering[1]) hat darauf hingewiesen, dass zur richtigen Erkennung des Pulsus deficiens die Untersuchung des Venenpulses gehört, dass aber auch schon der Zeitwerth des Bigeminus Aufschluss geben kann. Hering hat nämlich experimentell festgestellt, dass es zum Pulsus deficiens ventricularis kommen kann, wenn der Extrareiz an der Vene oder an dem Vorhofe so frühzeitig einwirkt, dass die ablaufende Erregung den Ventrikel noch in der refractären Phase trifft. Dieser Deficiens ist immer ein verkürzter. In unserem Falle beweist also ausser dem Verhalten des Venenpulses noch die Zeitdauer des Bigeminus, die gleich zwei Normalperioden war, den ausfallenden Puls als einen Pseudodeficiens. In solchen Fällen von scheinbarem Deficiens, wo etwa die Aufnahme des Venenpulses unmöglich ist und wo auch aus dem Zeitwerth der Pulspause die scheinbare Natur des Deficiens nicht sofort hervorgeht, sollte man sich nicht mit einer einzigen Aufnahme begnügen, sondern zu verschiedenen Zeiten graphische Registrirungen vornehmen. Derselbe Fall mit scheinbarem Deficiens kann zu einer anderen Zeit deutlich ausgeprägte Extrasystolen aufweisen, was dann natürlich eine wesentliche Stütze für die Erklärung der Pseudonatur des Deficiens liefert. — In der That hatte auch unsere Patientin, jedoch seltener, Extrasystolen, die sich sowohl an der Cubitalis als auch bei der Auscultation als solche ohne weiteres erkenntlich machten (Fig. 11).

Fall 5. M. N., 49 Jahre alter Taglöhner, Potator, seit 7 Monaten an einer chronischen Nephritis leidend. An der rechten Jugularis ist eine auffallend starke Pulsation sichtbar, welche von Zeit zu Zeit besonders erheblich wird (Extrasystole), linkerseits ist eine Pulsation der Jugularvenen meist gar nicht ausgeprägt, zuweilen angedeutet. Herzstoss im 5. Intercostalraum, kräftig hebend, Herztöne über der Herzspitze begrenzt, gegen die Basis zu wird der zweite Ton lauter und ist über der Aorta und Pulmonalis deutlich gespalten. Extrasystolen sind ziemlich selten, lassen sich aber durch einige tiefe Athemzüge sehr oft auslösen[2]).

Im Harn 1—2 pM. Eiweiss, im Sediment zahlreiche Nierenepithelien, sehr reichliche granulirte und spärliche hyaline Cylinder. Der Blutdruck schwankt während des zweimonatlichen Aufenthaltes zwischen 184—230 mm Hg.

Am 15. März Exitus letalis, nachdem Patientin mehrere Wochen zuvor die Erscheinungen periodischen Athmens und einer rechtsseitigen Hemiparesis dargeboten hatte.

Pathol.-anatom. Diagnose: Morb. Bright. chron. Hypertrophia cord. tot. Endarteriitis chron. def. praecip. art. cerebr. Encephalomalacia hemisph. utr. Hyperaemia mech. univ., Oedema extremit. sup. dextr. et inf. utr. Tbc. obsol. ap. pulm. et gl. lymph.

In Fig. 12 ist der gleichzeitig verzeichnete Herzstoss, Venen- und Arterienpuls wiedergegeben. Die Extrasystolen trugen, wie aus dem

1) Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. Prager med. Wochenschr. XXVII. 1, 10, 11. 1902. S. 15 des Sep.-Abdr.

2) Der bei dem Patienten beobachtete Pulsus alternans wird Gegenstand einer eigenen Publication bilden.

Vorhergehenden leicht erkenntlich, deutlich die Merkmale des ventriculären Typus an sich. An der Venencurve dieses Patienten finden wir stets nur die Vorhofwelle a sehr deutlich ausgeprägt, während die c- und v_s-Welle mehr oder weniger nur als Einknickungen an der Curve angedeutet sind.

Fall 6. F. N., 21 Jahre alter Soldat, vom Garnisonspitale zur graphischen Verzeichnung seines Pulses zugeschickt.

Patient fühlt seit einiger Zeit hier und da Stechen in der Brustgegend, besonders beim Laufen, hat nicht das Gefühl eines Ruckes in der Herzgegend, war früher stets gesund. Keine nachweisbare Herzvergrösserung; über der Herzspitze erster unreiner Ton, sehr häufige Extrasystolen, oft in allorhythmischer Folge, indem nach je zwei Normalsystolen eine Extrasystole auftritt.

Der Venenpuls hat zur Zeit der Normalsystolen die gewöhnliche dreiwellige Form (Fig. 13), aber auch zur Zeit einer Extrasystole erscheint seine Form äusserlich wenig verändert, sodass wir bei der ersten Betrachtung dieser Venencurve die Extrasystolen für solche auriculärer Art hielten. Bei der Ausmessung ergab sich aber, dass nicht die erste Welle des Venenextrapulses — wie es den Anschein hat — die Vorhofwelle ist, sondern diese der Carotis c und erst die folgende Welle der Vorhofswelle (a) entspricht, dass ferner der Vorhofsrhythmus erhalten ist, demnach liegen zweifellos Extrasystolen des ventriculären Typus vor. Dennoch fehlen hier, abweichend von den früheren Fällen, die hohen Wellen an der Venencurve, die Arterienwelle ist sowohl an der Cubitalis als an der Carotis sehr deutlich ausgeprägt und der letzteren die Vorhofswelle aufgesetzt. Die Extrasystolen sind hier sehr vorzeitig, und das ist — wie später noch gezeigt wird, s. S. 73 — die Ursache, weshalb es nicht zu der Ausbildung der hohen, steilen Wellen gekommen ist.

Fall 7. G., 23 Jahre alter Soldat, hat im 7. Lebensjahre Scharlach durchgemacht, seit dieser Zeit besteht die Arhythmie. Er verspürt hier und da Stechen in der Herzgegend; beim raschen Gehen, Treppensteigen entsteht leicht Herzklopfen.

Objectiv keine Herzvergrösserung, über der Herzspitze während der Normalsystole begrenzte Töne, während der Extrasystole ein deutliches systolisches Geräusch hörbar. Letzteres Phänomen wurde schon von Geigel[1]) beobachtet. Wir konnten, trotzdem wir bei unseren Fällen unsere Aufmerksamkeit immer darauf lenkten, nur noch in einem Falle während der Extrasystole einen unreinen ersten Ton hören. Worauf derselbe beruht, ist schwer zu sagen. Doch scheint uns eine Insufficienz der Atrioventricularklappen während der Extracontraction, wie angenommen wurde, aus Gründen, die später angeführt werden sollen, nicht wahrscheinlich. Auch wäre schwer einzusehen, warum, wenn bei ventriculären Extracontractionen es zur Tricuspidulinsufficienz käme, Geräusche nicht stets zu hören sind. Vielleicht wäre auch daran zu denken, dass je nach dem Sitze des angreifenden Extrareizes der Verlauf einer Extracontraction zeitlich und örtlich anders erfolge als der der Normalcontraction und ein Muskelgeräusch erzeuge.

Der Venenpuls (Fig. 14) zeigt fast ein gleiches Bild wie Fig. 13 des vorigen Falles. Nur bei * ist eine grosse, steile Venenwelle ausgeprägt. Dieser entspricht am Ventrikel eine Extrasystole, die aber im Gegensatz zu den in diesem Falle meist sehr vorzeitigen Extrasystolen in einem

1) Deutsche med. Wochenschr. 1890. S. 103.

sehr späten Zeitmoment nach Ablauf der refractären Phase ausgelöst wurde und dann die grosse Welle am Venenpuls verursachte.

Fall 8. Dieser Patient lag bereits im Sommersemester 1903 auf der propädeutischen Klinik. Der 74 Jahre alte Mann K. H. litt an den Erscheinungen von Lungenemphysem, Arteriosklerose und Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit. Letztere traten sehr selten auf und in zwei abweichenden Formen von Extrasystolen, deren Besonderheiten von mir in einer eigenen Mittheilung beschrieben worden sind [1]).

Bei der graphischen Verzeichnung der Unregelmässigkeiten ist jedoch damals nur der Herzstoss und die Cubitalarterie berücksichtigt worden. Es kam daher um so mehr erwünscht, dass der Patient nach einem halben Jahre wiederkehrte und um neuerliche Aufnahme auf die Klinik ansuchte, als uns hierdurch Gelegenheit geboten wurde, die Untersuchungen durch die gleichzeitige Verzeichnung des Venenpulses zu ergänzen und den Beweis für die in jener Mittheilung gebrachte Auffassung dieses Falles zu liefern.

Auch bei dem zweiten Aufenthalte des Patienten traten die Extrasystolen sehr selten auf und verschwanden nach mehreren Tagen der Bettruhe völlig. Man musste deshalb sehr zahlreiche graphische Aufnahmen machen, ehe man Curven gewann, auf denen auch Extrasystolen ausgeprägt waren. Es ist nun von Interesse, dass wir jetzt mittelst des verzeichneten Venenpulses in der Lage waren, bei diesem Falle neben ventriculären Extrasystolen noch solche mit auriculärem Angriffspunkt des Extrareizes zu erkennen, welche noch weiter unten zur Besprechung gelangen werden.

Die ventriculären Extrasystolen traten wieder in zwei Formen auf. Neben ventriculären Bigemini mit einer compensatorischen Pause waren bei dem Patienten Extrasystolen ventriculärer Art zu constatiren, deren Eigenthümlichkeit in der erwähnten Mittheilung eingehend beschrieben wurde und die kurz gefasst darin besteht, dass deren Auftreten in einem so frühen Stadium erfolgt, dass der Ventrikel auf den nächsten Normalreiz wieder anspricht. Dadurch kommt es nicht nur zum Ausfall der compensatorischen Pause, sondern es wird die Periode der Extrasystole noch stark verkürzt. Diese Art von Extrasystolen wollen wir fürderhin als „interpolirte Extrasystolen" bezeichnen. Es scheint, dass diese Art von Extrasystolen keine allzu seltene ist, denn wir begegneten ihnen binnen kurzem noch bei mehreren anderen Fällen, die uns weiter unten noch beschäftigen werden.

Auch Wenckebach bringt in seinem Werke [2]) eine Abbildung allerdings nur des Arterienpulses dieser Form mit der richtigen Deutung desselben.

Fig. 15 zeigt das Cardiogramm, Cubitalpuls und Jugularvenenpuls gleichzeitig verzeichnet. Während die Extrasystole am Cardiogramme eine kräftige Welle erzeugte, machte sich dieselbe am Cubitalpuls und Venenpuls gar nicht bemerkbar. Die kleine Zacke (bei *) an dem absteigenden Schenkel der Stauungswelle könnte wohl durch die Carotis er-

1) Pan, Klinische Beobachtungen über ventriculäre Extrasystolen ohne compensatorische Pause. Arch. f. klin. Med. Bd. LXXVII. 1903.

2) Wenckebach, Die Arythmie. Leipzig 1903.

zeugt sein, doch ist dies nicht wahrscheinlich, da wir dieselbe Zacke an der Stauungswelle auch dort ausgeprägt sahen, wo eine Extrasystole gar nicht vorlag. Der nächste Anstieg der Venencurve v_{s_1} entspricht der Ventrikelstauungswelle der interpolirten Extrasystole und auf diese setzt sich die Vorhofswelle a der nächsten Normalcontraction auf.

Fall 9. E. M., 22jähriges Dienstmädchen, ist seit einer Woche an Icterus catarrhalis erkrankt. Im 7. Lebensjahre hat Patientin Diphtherie, im 14. Lebensjahre Masern durchgemacht; war sonst stets gesund.

An den Jugularvenen deutliche Pulsationen sichtbar, welche in rhythmischen Intervallen auffallend gross erscheinen. Die Herzaction meist von allorhythmischem Typus, indem nach je zwei Normalcontractionen eine Extrasystole auftritt, der zeitlich die grosse Erhebung an der Jugularis entspricht. Diese Form der Allorhythmie war, wie dies meistens der Fall war, keine strenge. Oft traten die Extrasystolen erst nach vier oder mehr Normalcontractionen auf, später war die Herzthätigkeit auch längere Zeit hindurch rhythmisch; am Tage der Entlassung bestand wieder die Allorhythmie. Subjective Empfindungen der Extrasystolen fehlten. Der Blutdruck betrug 102 mm Hg.

Bei der Ausmessung der Curven (Fig. 16, 17, 18, 19) ergiebt sich, dass der Beginn der Vorhofwelle a nicht in rhythmisch gleichen Abständen erfolgt, sondern dass der aufsteigende Schenkel der grossen Welle etwas verfrüht erscheint. Dieses Moment könnte uns verleiten, die Annahme zu machen, dass die Extrasystolen vom Vorhof ausgelöst seien. Wenn dies der Fall wäre, dann müsste entsprechend der unveränderten zeitlichen Aufeinanderfolge von Vorhofsystole und Ventrikelsystole auch der Abstand zwischen der Vorhofwelle a und der arteriellen Welle c immer der gleiche sein. Dies ist hier aber nicht der Fall. Wenn eine Extrasystole auftritt, geht sogar die Welle c der Welle a um ein geringes Zeitmoment voraus. Dies ist besonders auch aus der gleichzeitig verzeichneten Herzstosscurve ersichtlich (Fig. 19). An dem aufsteigenden Theile der grossen Venenpulse ist mehr oder weniger deutlich vor der Mitte derselben eine leichte Einknickung zu bemerken (bei * Fig. 16, 18, 19). Der Beginn der Erhebung entspricht der Arterienwelle, die Fortsetzung der Vorhofwelle a. Hiermit ist aber der ventriculäre Charakter der Extrasystole sicher erwiesen. Damit stimmte auch die Dauer der Bigemini, die zwei Normalperioden gleich war.

Da nun aber die Vorhofsystole doch verfrüht erscheint zur Zeit, wo eine Extrasystole erfolgt, so kann — und diese Erklärung steht im Einklang mit den experimentellen Erfahrungen — diese Verfrühung der Vorhofcontraction nur so gedeutet werden, dass die vorzeitige Ventrikelcontraction rückläufig am Vorhofe eine vorzeitige Contraction ausgelöst hat (ventriculäre Extrasystole mit rückläufig ausgelöster Vorhofextrasystole — oder wie wir Extrasystolen von dieser Eigenschaft kurz nennen wollen — retrograde Extrasystolen.

Fall 10. T., 29 Jahre alter Zimmermann, als Reservist eingerückt, vom Garnisonspital zur Registrirung des Pulses zugeschickt, verspürt seit 2 Jahren bei anstrengenden Arbeiten ein Stechen in der linken Brustseite. Im 5. Lebensjahre Diphtherie, im 14. Lebensjahre Blattern durchgemacht. Starker Raucher, kein Potator. Erstes Geräusch über der Herzspitze, häufige Extrasystolen. Venenpuls nicht deutlich sichtbar.



In Fig. 20, 21 sehen wir die drei Wellen des normalen Venenpulses gut ausgeprägt. Die Bigemini sind, wie aus den Zahlen zu ersehen, verkürzte, daher kann der Angriffspunkt des Extrareizes nur der Vorhof oder das Venenostium sein.

Bei der Betrachtung der Venenpulscurve (Fig. 21) fällt gleich die erhebliche Vorzeitigkeit der in die Zeit der Extrasystole fallenden Erhebung x auf. Man könnte verleitet sein, zu schliessen, dass hier Extrasystolen der auriculären Art vorliegen. Dann müsste die Distanz zwischen Beginn der Vorhofwelle und Beginn der Arterienwelle a—n gleich sein der Distanz zwischen Beginn der Vorhofextrawelle und Beginn der Arterienextrawelle x—e. Bei der Ausmessung ergiebt sich jedoch ein wesentlicher Unterschied in der Länge dieser Abstände, nämlich 1,7 für a—n und 0,7 für x—e. Es kann also die dem Pulse entsprechende Ventrikelsystole nicht von der Vorhofsystole x ausgelöst worden sein oder mit anderen Worten, die Extrasystole nicht eine auriculäre sein; da aber die Vorhofwelle dennoch verfrüht ist, so kann dieselbe nur durch eine vom Ventrikel auf den Vorhof rückgehende Extrasystole bewirkt worden sein (retrograde Extrasystole). Wahrscheinlich entspricht wie im Falle 9 der Beginn der Erhebung x der Arterienextrawelle, und dieser setzt sich dann erst die rückläufig ausgelöste Vorhofextrawelle auf. Bei x_1 erscheinen diese beiden Wellen getrennt und die ganze Erhebung hierdurch weniger gross. Für den Rhythmus der folgenden Herzcontractionen ist dann natürlich die rückläufig ausgelöste Vorhofextracontraction das Maassgebende, und der auf solche Weise entstandene Bigeminus wird sich bezüglich seiner Länge wie ein Vorhofbigeminus verhalten müssen, d. h. einmal gleich sein dem Zeitpunkte zweier Normalperioden (Fall 9), das andere Mal kürzer sein (Fall 10).

Fall 11. F. Z., 23 Jahre alter Soldat (vom Garnisonspital in Prag), war früher stets gesund, verspürt seit einigen Wochen beim Marschiren und besonders beim Laufen Herzklopfen. Sonst fühlte sich der äusserst kräftige Mann ganz gesund.

Objectiv: Keine Vergrösserung des Herzens, keine Geräusche über demselben, Allorhythmie von der Form, dass nach je zwei Normalcontractionen eine Extrasystole auftritt (wie in den Fällen 6, 9). Blutdruck 116 mm Hg.

Die Curve des Cubitalpulses hat bei oberflächlicher Betrachtung Aehnlichkeit mit dem Pulsbilde bei continuirlicher Bigeminie. Die gleichzeitig verzeichnete Herzstosscurve (Fig. 22, 23) zeigt uns jedoch, dass dort, wo am Cubitalpulse eine Pause oder nur eine eben merkbare flache Erhebung vorhanden ist, an derselben eine und manchmal sogar zwei kleine Erhebungen ausgeprägt sind. Dass diese Erhebungen nicht Kunstproducte sind, die etwa durch Bewegungen des Kranken, Nachschwingungen oder Schleuderungen des aufnehmenden Apparates und dergl. entstanden seien, dagegen lässt sich erstens anführen, dass dieselben niemals dort ausgeprägt sind, wo der Cubitalpuls eine Normalperiode anzeigt und zweitens, dass von den drei Erhebungen der Fig. 23 bei * die dritte, welche besonders gross ist, auch am Cubitalpuls durch eine deutliche Welle markirt ist.

Um diese Formen verstehen zu können, müssen wir den Venenpuls zu Hülfe nehmen. Jedem regelmässigen Herzschlage entspricht ein

Venenpuls von der gewöhnlichen dreiwelligen Form. Der aufsteigende Schenkel der Herzstosscurve fällt hinter die Vorhofwelle a. Anders verhält es sich, wenn eine Extrasystole auftritt. Da fällt der Beginn der Herzstosscurve ein beträchtliches Stück vor den Aufstieg der Vorhofwelle a. Es ist also die Ventrikelwelle im Vergleich zur Vorhofwelle verfrüht, mit anderen Worten, die Extrasystole ist vom Ventrikel ausgegangen. Da nun aber die Vorhofwelle a nicht zur normalen Zeit erscheint, sondern wie in Fall 9 und 10 verfrüht erfolgt, so kann diese Vorhofwelle nur rückläufig durch die Ventrikelextrasystole ausgelöst sein. Die rückläufig ausgelöste Vorhofcontraction kann aber ihrerseits gelegentlich wieder eine Ventrikelcontraction auslösen (Fig. 22). Dieser Vorgang hat sich vielleicht zweimal wiederholt in Fig. 23. Da uns leider gerade hier der Venenpuls fehlt, können wir dies nur vermuthungsweise äussern.

An der Vene (Fig. 22) finden wir nach der Vorhofwelle a dort, wo auch das Cardiogramm nur eine Extrawelle zeigt, nur eine grössere Welle a_r ausgeprägt, dagegen hat die Vene nach der Vorhofwelle a_r noch zwei Wellen, wo zu der entsprechenden Zeit auch im Cardiogramm zwei Extrawellen ausgeprägt sind.

Wenn wir die Venencurven unserer Fälle daraufhin durchsehen, wie sich die Kammerstauungswellen bei ventriculären Extrasystolen ausprägen, so finden wir, dass dieselben dort nur schwach zum Ausdruck kommen, wo eine mehr minder gleichzeitige Thätigkeit des Ventrikels und des Vorhofs statthat (Fig. 7, 10 bei o), dass dieselben dagegen meist gut ausgeprägt sind, wenn die Ventrikelextrasystole sehr frühzeitig auftritt, wie dies besonders bei der interpolirten Form der ventriculären Extrasystole der Fall ist (Fig. 15). Bei Erwägung dieses Momentes wird die Analyse des Venenpulses von Fall 11 erleichtert. Der Normalsystole n folgen eine resp. zwei Extrasystolen $e_1 + e_2$. Die Extrasystole e_1 ist eine sehr frühzeitig wirksam gewordene Extrasystole, welche rückläufig eine Vorhofscontraction ausgelöst hat. Dieser Vorhofscontraction entspricht die Welle a_r. Diese Welle ist bei ×, also dort, wo das Cardiogramm nur eine Extrawelle hat, wie in den Fällen 9 u. 10 entsprechend vergrössert. Dagegen ist a_r verhältnissmässig klein (bei o), wo am zugehörigen Cardiogramm zwei Extrawellen ausgeprägt sind, und dieser Welle folgen zwei ziemlich grosse Wellen rasch aufeinander. Letztere zwei Wellen können wohl nichts anderes sein als die den Extrasystolen e_1 und e_2 entsprechenden Ventrikelstauungswellen v_{s_1} und v_{s_2}. Die Welle a_r ist dann durch die sich ihr aufsetzende, zur Extrawelle e_1 gehörige Ventrikelstauungswelle v_{s_1} scheinbar verkürzt. Die zugehörigen arteriellen Wellen sind weder an der Cubitalis noch an der Venencurve ausgeprägt, weil die Ventrikelcontractionen so schwach sind, dass sie eine Oeffnung der Semilunarklappen nicht erwirken.

Die experimentell lange bekannte Thatsache, dass Extrasystolen des Ventrikels durch eine vom Ventrikel ausgehende rückläufige Erregung den Vorhof zur Contraction bringen können (retrograde Extrasystolen), ist somit durch die Fälle 9, 10, 11 auch festgestellt[1]).

1) In Uebereinstimmung mit unseren Beobachtungen retrograder Extrasystolen ist kürzlich von F. Volhard in Giessen eine Mittheilung erschienen, in welcher er für

Der Zeitwerth einer solchen durch die rückläufige Erregung entstehenden zusammengesetzten Periode (von n_1—n_2), für welche natürlich wieder die Vorhofcontraction massgebend ist, war im Falle 11 wie im Falle 10 kleiner als der zweier Normalperioden.

Fall 12. J. J., 32 Jahre alter Schuhmacher, leidet seit 2 Jahren häufig an Herzklopfen, Stechen in der Herzgegend, hat angeblich öfters Anfälle, wobei er Räder vor den Augen sieht, die Empfindung hat, als ob mit einem Gegenstand gegen sein Auge geschlagen werde. Während seines Krankenhausaufenthaltes (mehrere Wochen) ist kein solcher Anfall zu beobachten Gelegenheit gewesen. Früher will Patient stets gesund gewesen sein. Kräftiger Mann, an dem sich Störungen nervöser Art nicht constatiren lassen. Herzstoss im 5. Intercostalraum, $1^1/_2$ Querfinger ausser der Mammillarlinie, kräftig hebend. Herzgrenzen der Breite nach um je einen Querfinger erweitert. Ueber der Herzspitze ein systolisches lautes Geräusch, diastolischer unreiner Ton. Weiter nach aussen und unten von der Herzspitze in einem begrenzten Raum neben dem systolischen Geräusch ein präsystolisches Geräusch, dem ein kurzer Ton vorangeht. Ueber der Aorta und Pulmonalis dumpfe Töne. Herzaction unregelmässig, sehr häufige Extrasystolen, die am Radialpulse keine fühlbare Welle erzeugen. Blutdruck 94—98 mm Hg. Diagnose: Insufficientia valv. mitral. cum stenosi.

Für das Vorhandensein der Stenose sprach insbesondere das an beschriebener Stelle hörbare präsystolische Geräusch und der relativ kleine Puls.

Fig. 24, vom 19. I., zeigt das Pulsbild vom ersten Tage nach der Aufnahme. Die Frequenz betrug 80, die Extrasystolen traten sehr häufig auf, am Cubitalpuls waren zu dieser Zeit Perioden von der doppelten Länge einer Normalperiode, an denen auch nicht die Andeutung einer Extrawelle zu erkennen ist. Der Herzstoss wurde an diesem Tage nicht mitverzeichnet. Der Venenpuls ist in seinem Rhythmus nicht gestört.

Dort, wo eine Extrasystole auftrat, ist vor der Vorhofwelle oft eine kleine Zacke (+) ausgeprägt. Nach dem Gesagten ist es leicht erkenntlich, dass Extrasystolen der ventriculären Form vorlagen. Dennoch waren die mit den Extrasystolen seitlich zusammenfallenden Venenerhebungen keine auffallend erheblichen. Dieses von unseren übrigen Fällen abweichende Verhalten findet darin seine Erklärung, dass die Aufnahme des Venenpulses von einer höher gelegenen Stelle des Halses erfolgte, so dass durch tiefer gelegene Venenklappen die Ausprägung der hohen Venenwellen verhindert worden ist. Bei einer mehrere Tage später erfolgten Verzeichnung des Venenpulses, 25 bei *, wo der Aufnahmstrichter etwas tiefer angesetzt wurde, finden wir die den Exstrasystolen entsprechenden hohen Venenwellen wieder ausgeprägt.

Patient erhielt vom 22. I. bis 25. I. Digitalisinfus in kleinen Dosen. Das Herz schlug nachher etwas langsamer und nun trat eine bemerkenswerthe Aenderung der Unregelmässigkeiten ein. Betrachten wir zunächst nur die Arteriencurve Fig. 25 vom 25. I., so finden wir nach 3 bis 4 regelmässigen Perioden eine Periode von grösserer Länge rhythmisch wiederkehren. Aus diesem Bilde allein liesse sich wohl schwer-

einen von ihm beobachteten Fall von Extrasystolen dieselbe Erklärung liefert. Allerdings ist Volhard von der Richtigkeit seiner Erklärung nicht ganz überzeugt. Siehe Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 53., Riegel-Festschrift: Ueber ventriculäre Bigeminie ohne compensatorische Pause durch rückläufige Herzcontractionen.

lich der wahre Charakter dieser Perioden erkennen. Nehmen wir aber die Herzstosscurve zur Hand, so sehen wir sofort, dass diesen längeren Perioden je eine Extrasystole zu Grunde liegt, die sich am Pulse nicht ausprägt. Da der Rhythmus der Vene hierbei nicht gestört ist, so liegen Vorhofsextrasystolen sicher nicht vor. Die compensatorische Pause fehlt und die Periode der Extrasystole ist noch bedeutend kürzer als eine Normalperiode. Vergleichen wir diese Formen mit den Curven von Fall 8, so liegt die Aehnlichkeit zu Tage. Die Extrasystolen sind interpolirte von ventriculärem Typus, die nächste Vorhofcontraction erscheint zur normalen Zeit, durch die vorausgehende Extracontraction erleidet jedoch die nächste Normalcontraction des Ventrikels eine Verspätung, da die Latenzzeit zugenommen hat. Diese Verspätung kommt besonders an der Herzstosscurve deutlich zum Ausdruck, indem hierdurch die der Extrasystole folgenden zwei Normalcontractionen näher an einander gerückt erscheinen. Der Rhythmus des Venenpulses ist, wie erwähnt, nicht gestört, wohl aber differirt wesentlich die Gestalt des Venenpulses zur Zeit einer Extrasystole vom gewöhnlichen Bilde. An der Stauungswelle v_s kann man meist einen auf- und absteigenden Schenkel erkennen; wenn eine Extrasystole interpolirt ist, folgt auf den aufsteigenden Schenkel nicht der absteigende, sondern die Curve steigt noch weiter sanft an und geht ziemlich scharf abgesetzt in die nächste Vorhofwelle über. Der absteigende Schenkel der Stauungswelle entspricht dem Blutabflusse vom Vorhof in den Ventrikel nach dem Oeffnen der Atrioventricularklappen und der hiermit einhergehenden Drucksenkung im Vorhof. Durch die verfrühte Ventrikelcontraction wird der Abfluss des Blutes in den Ventrikel verhindert, der Druck im Vorhof sinkt nicht ab, sondern wird durch den behinderten Blutabfluss noch langsam steigen, was sich an der Venencurve als ein sanfter Anstieg ausprägt. Die folgende Vorhofwelle erscheint zur normalen Zeit, da jedoch die zugehörige Ventrikelcontraction durch Zunahme der Latenzzeit eine Verzögerung erleidet, werden sich auch am Venenpulse die Merkmale der Ventrikelwelle später ausprägen. Die leichte Einknickung (bei *) am absteigenden Schenkel der Vorhofwelle, die der arteriellen Erhebung entspricht und an den Normalperioden meist deutlich ausgeprägt ist, fehlt dieser Welle, dagegen erfolgt der nächste Anstieg in zwei Absätzen, von denen der erste durch die verspätete Arterienwelle und der folgende durch die v_s-Welle seine Erklärung findet. Aus der Herzstosscurve geht deutlich der Zeitunterschied hervor, der zwischen Normalsystole und Extrasystole vorhanden ist, einerseits der interpolirten Extrasystole und andererseits bei der Extrasystole mit compensatorischer Pause. Bei der ersteren Form setzt sich die Extrasystole in einem spitzen Winkel unmittelbar an die Hauptsystole an, während bei der letzteren Form Normal- und Extrasystole in einem mehr abgestumpften Winkel aufeinander folgen.

Wir begegnen hier derselben Form von Unregelmässigkeiten wieder, wie sie in Fig. 15, Fall 8, beschrieben worden ist. Während die Bilder des Arterienpulses und Herzstosses in beiden Fällen grosse Aehnlichkeit aufweisen, differiren die Venencurven in beiden Fällen scheinbar wesent-

lich. Die zur Normalsystole V gehörige Stauungswelle v_s zeigt in Fig. 15 einen wohl ausgeprägten auf- und absteigenden Schenkel. In Fig. 25 sinkt die Curve nach dem Anstieg der der interpolirten Ventrikelextrasystole entsprechenden Welle v_{si} nicht wieder ab, sondern es schliesst sich die Vorhofwelle der nächsten Normalcontraction in sanftem Anstieg unmittelbar an. Hier muss die Entleerung des Vorhofs in den Ventrikel ein besonderes Hinderniss erschwert haben; wir haben bereits erwähnt, dass bei dem Patienten eine höhergradige Stenose des linken venösen Ostiums mit nachweisbarer Hypertrophie des rechten Ventrikels vorlag. Der unter erhöhtem Druck arbeitende rechte Ventrikel setzte der Entleerung des rechten Vorhofs einen erhöhten Widerstand entgegen. Hier vereinigten sich also zwei Momente, welche beide in einem für die Entleerung des Vorhofes ungünstigen Sinne einwirkten und den Abfall der v_s-Welle nicht zum Ausdruck kommen liessen: 1. die interpolirte Kammerextrasystole, in Folge welcher die nachfolgende Vorhofsystole ihr Blut noch nicht ungehindert in den Ventrikel eintreiben kann, und 2. die Verengerung der Mitralklappe. Die der interpolirten Ventrikelextracontraction folgende Vorhofcontraction wirft daher eine stärkere Blutwelle gegen die Vene zurück; in Fig. 25 sind dementsprechend die nach den interpolirten Extrasystolen auftretenden Vorhofswellen vergrössert.

Die Stenose der Mitralklappe ist vielleicht auch die Ursache, dass der Abfall der v_s-Wellen auch bei den Normalcontractionen nur allmälig und wenig steil erfolgt. Jedenfalls wäre es angezeigt, bei künftigen Registrirungen des Venenpulses bei Kranken mit Mitralklappenfehlern auf dieses Moment zu achten.

Fall 13. Die Krankengeschichte dieses Falles, der besonderes Interesse verdient, sei etwas ausführlicher mitgetheilt.

Die 23 Jahre alte Patientin M. R. leidet seit einem Jahre an Magenbeschwerden. Im 3. Lebensjahre machte sie Scharlach durch, war sonst angeblich stets gesund. Menses unregelmässig, schmerzhaft. Im Harn kein Eiweiss, kein Zucker. Patientin von sehr kleiner Statur, infantilem Habitus. Am Schädel nichts Abnormes. Die Halsvenen deutlich pulsirend, in rhythmischen Intervallen sind die Pulsationen gross und jäh. Die Lungenpercussion ergiebt über der rechten Spitze verkürzten Schall, daselbst leises Schnurren im Exspirium. Der Herzstoss nicht sichtbar, im 5. Intercostalraum innerhalb der Mammillarlinie als ganz schwache Erschütterung tastbar. Die Herzgrenzen um je einen Querfinger concentrisch eingeengt. Die Herzaction allorhythmisch, in Form der Bigeminie, die Herztöne begrenzt, der 1. Ton der Extrasystole über der Herzspitze unrein. Die continuirliche Bigeminie lässt sich durch forcirte Aenderungen der Athmung (sei es durch einige tiefe Athemzüge, durch rasche, flache Athmung oder durch Atheminnehalten) oft in eine regelmässige Herzthätigkeit verwandeln, welche mehr oder weniger lange andauert und wieder in Bigeminie übergeht. Blutdruck 96 mm Hg. Der Blut- und Nervenbefund normal. Die Untersuchung des Mageninhalts ergiebt eine Hyperacidität des Magensaftes. Diagnose: Catarrh. apic. pulm. dextr. Hyperaciditas ventriculi. Arhythmia.

Der am ersten Tage des Krankenhausaufenthaltes verzeichnete Arterien- und Venenpuls (der Herzstoss war zu schwach, um brauchbare Curven zu liefern), Fig. 26, ergab das Bild der continuirlichen Bigeminie ventriculärer Form. Wir finden hier die von der Carotispulswelle erzeugte Zacke (bei +) wieder, welche den sehr vorzeitigen Ven-

trikelextrasystolen entspricht. Bei ‡ ist eines technischen Fehlers wegen die grosse Erhebung ausgeblieben.

Fig. 27 veranschaulicht die Bigeminie bei gewöhnlichem, Fig. 28 bei raschem Gange des Apparates. Die Schlagfrequenz betrug etwa 80.

In Fig. 29 folgt auf 3 Bigeminien eine Reihe von regelmässigen Perioden.

Am 30. XII. betrug die Frequenz des regelmässigen Herzschlages (Fig. 30) 60, kurz darauf schlug das Herz viel rascher, die Frequenz 112 Schläge in der Minute. Es war also nahezu eine Verdoppelung der Zahl der Herzschläge eingetreten. Subjectiv wurde diese Aenderung der Schlagfolge überhaupt nicht wahrgenommen. Das Pulsbild (Fig. 31) ergiebt das Vorhandensein von Extrasystolen, die, wie sich nach der Besprechung der früheren Fälle unschwer ergiebt, den Charakter der interpolirten Form haben. Die Periode der Extrasystole ist wesentlich kürzer als eine Normalperiode und der Bigeminus ein wenig länger als eine solche. Wo, wie bei *, eine Normalperiode eingeschaltet ist, ist diese kürzer und zwar um so viel, als die Latenzzeit beträgt, welche die Verspätung der normalen Systole verursacht.

An der Venencurve entspricht die Welle c der Carotis der Normalsystole, dieser folgt eine gut ausgeprägte v_s-Welle, die nächste Welle ist die Carotiswelle c_i, von der Extrasystole erzeugt und gefolgt von einer Stauungswelle v_{si}, der sich die Vorhofswelle a der nächsten Normalsystole aufsetzt. Die Arterienextrawelle ist hier im Gegensatze zu den früher beschriebenen Fällen sowohl an der Arterie als an der Vene im Pulsbilde deutlich ausgeprägt.

Fig. 32 zeigt ebenfalls interpolirte Extrasystolen, jedoch in einer anderen Allorhythmieform; zwischen je zwei Normalsystolen ist eine Extrasystole eingeschaltet; die Extrasystole kommt sehr frühzeitig, sodass die Stauungswelle v_{si} und die Vorhofswelle a getrennt erscheinen.

Fig. 33 zeigt dieselbe Form der Allorhythmie, jedoch erscheint die Extrasystole in einem späteren Zeitmoment, sodass ihre v_s-Welle und die folgende Vorhofwelle zusammenfallen und sich zu einer grösseren Welle addiren.

In Fig. 34 findet sich eine interessante Combination von Extrasystolen. Die Systole e_1 erscheint ausserordentlich frühzeitig und ist dem äusseren Bilde nach sehr ähnlich einer interpolirten Extrasystole. Ihr entspricht an der Venencurve die Welle c_1. Die Welle e_2 ist zweifellos ebenfalls eine Extrasystole, denn ihr entspricht an der Venencurve die Carotiswelle c_2, welche der grossen Vorhofswelle α vorangeht. Hält man sich strenge an die Definition einer interpolirten Extrasystole als einer zwischen 2 Normalperioden eingeschalteten Systole, dann kann man die e_1 entsprechende Extrasystole, die wieder unmittelbar von einer ventriculären Extrasystole gefolgt ist, trotz der bedeutenden Vorzeitigkeit nicht als eine interpolirte Extrasystole bezeichnen. Bei der Ausmessung ergiebt sich, dass der Rhythmus des Vorhofs erhalten ist, die Länge der combinirten Periode $n—n_1$ beträgt $11^1/_2$, der Abstand der Vorhofswellen $a—\alpha$ nicht ganz 6: dagegen misst die Distanz $n—e_1$ $2^1/_4$ und ebensoviel die Distanz $e_1—e_2$, es erscheint also die Extrasystole e noch wesentlich früher, als der Hälfte der Periodenlänge der combinirten

Form entspricht. Man kann diese Combination von Extrasystolen auch als einen Bigeminus ventriculären Typus ansehen, wo aber durch sehr frühzeitiges Wirksamwerden eines Extrareizes noch die Extrasystole e_1 eingeschaltet ist. So resultirt dann eine Arhythmieform mit zwei Extrasystolen, ein ventriculärer Trigeminus — wenn man will —, aber ein stark verkürzter, da dessen Dauer gleich ist der Länge zweier Normalperioden, während die Periodenlänge eines ventriculären Trigeminus ohne eingeschaltete Extrasystolen drei Normalperioden gleich sein müsste.

Die Frequenz der Vorhofsreize betrug hier 53 in der Minute.

Zu Fig. 35 waren die Vorhofsreize noch seltener, nämlich 45—48 in der Minute. Hiermit wuchs aber die Möglichkeit, dass frühzeitig eintreffende Extrareize wirksam werden und dass sich gelegentlich zwei Extrasystolen einschieben. Ein Beispiel von solchen zwei interpolirten Extrasystolen sehen wir bei *. Die Periode ist nur sehr wenig länger[1]) als die folgenden Perioden, in die nur je eine Extrasystole eingeschaltet ist. Das Tempo der Reizfolge erscheint dadurch nicht verändert. Bei * ist ein ventriculärer Trigeminus mit einer sehr vorzeitigen und einer weniger vorzeitigen Extrasystole analog Fig. 34.

Fig. 36 veranschaulicht eine Gruppenbildung von vier ventriculären Extrasystolen. Der Vorhof schlägt im alten Rhythmus weiter. Bei * erscheint der Arterienpuls sehr spät. Der Abstand zwischen der Vorhof- und Arterienwelle ist zu gross, um nur durch die Extraverspätung erklärt werden zu können, wenn man eine gleichzeitige Thätigkeit von Ventrikel und Vorhof annähme. Als die normale der Vorhofcontraction in gewöhnlicher Weise folgende Ventrikelcontraction kann man e_2 wohl auch nicht ansehen, da die Distanz Vorhof-Ventrikel wieder zu kurz ist und auch die grosse Erhebung der Vorhofwelle nicht verstanden werden könnte. Es kann aber der Ventrikel von einem Extrareiz getroffen werden, auch wenn der Vorhof seine Thätigkeit schon begonnen hat. Dann wird sich der Einfluss der Ventrikelcontraction in dem der Entleerung des Vorhofsblutes ungünstigen Sinne noch geltend machen können und die Arterienwelle in ganz kurzer Distanz der Vorhofwelle folgen. So lässt sich — wie wir glauben — die Verspätung von e_2 in befriedigender Weise erklären.

Sehr häufig waren bei der Patientin auch längere Gruppenbildungen von Extrasystolen zu beobachten, nach Art von kurz dauernden Tachycardien. Auf Fig. 37, 38 sind derartige Stellen wiedergegeben. Die Frequenz der Herzthätigkeit stieg da plötzlich von 89 auf 120. Der Rhythmus der Vorhofsthätigkeit erlitt hierdurch keine sehr nennenswerthe Verschiebung. In Fig. 37 sehen wir zunächst eine Gruppe von 6 Extrasystolen, dann zwei Perioden mit je einer interpolirten Extrasystole (bei der ersten ist die Extrasystole an der Cubitalis als kleine Welle eben angedeutet bei *), dann ein ventriculärer Trigeminus nach Art von Fig. 34. Die beigefügten Zahlen bedeuten das Tempo der Vorhofsreize.

1) Die Originalcurve ist leider verloren gegangen, auf der reproducirten Curve die Anfangscoincidenzen nicht vorhanden, sodass die Angabe der Länge in Zahlen nicht möglich ist.

In Fig. 38 sind zwei kurze bald nacheinander auftretende Gruppirungen von Extrasystolen wiedergegeben. Der Vorhofrhythmus ist Anfangs nicht wesentlich geändert, am Ende einer solchen Gruppe sind jedoch die Zeichen der Vorhofsthätigkeit nicht mehr sicher zu erkennen. Dass es da zu einem wirklichen Ausfall von Vorhofscontractionen gekommen sei, ist nicht wahrscheinlich. Es scheint jedoch, dass unter dem Einflusse von gehäuften Extrasystolen des Ventrikels es zu mehr oder minder erheblichen Aenderungen des Vorhofrhythmus kommen kann, da die letzteren auch dann in geringem Grade vorhanden sind, wenn am Ventrikel nur eine oder zwei Extrasystolen vorangehen. Es sei darauf hingewiesen, dass bei dieser Aenderung des Vorhofrhythmus rückläufige Extrasystolen eine Rolle spielen können, was wir jedoch bezüglich Fig. 37 und Fig. 38, wo sich der Beginn der Vorhofswelle a nicht immer präcise feststellen läßt, nicht beweisen können.

Die breite Welle bei * (Fig. 37, 38) lässt sich durch Verschmelzung der Kammerstauungswelle und Vorhofswelle erklären.

B. Der Angriffspunkt des Extrareizes ist der Vorhof.

Fall 1. J. B., 56 Jahre alter Maurer, klagt seit 14 Tagen über Athemnoth, Herzklopfen. Patient hat häufig die Empfindung eines Ruckes in der Herzgegend. Vor 10 Jahren Rippenfellentzündung, vor 30 Jahren Rheumatismus „im ganzen Körper“. Reichlicher Potus von Bier und Schnaps zugestanden. Kräftig gebauter Mann; an den Venen des Halses deutliche Undulationen, die einzelnen Wellen von gleicher Grösse, Lungengrenzen etwas erweitert, über der rechten Lungenspitze katarrhalische Erscheinungen, Herzstoss nicht sichtbar, Herzdämpfung eingeengt, Herztöne allenthalben leise, dumpf. Frequenz der Herzthätigkeit 60. Bei ruhiger Bettlage seltenes Auftreten von Extrasystolen, nach mehrmaligem Herumgehen im Zimmer werden die Extrasystolen häufiger. Die subjective Angabe der Empfindung eines Ruckes in der Herzgegend stimmt mit der objectiven Beobachtung einer Extrasystole überein. Radialarterie leicht rigid.

Diagnose: Emphysema pulmonum. Catarrh. ap. pulm. dextr. Arterioscleros. Alcoholismus chron. Blutdruck 88 mm Hg.

Fig. 39 u. 40 veranschaulichen in klarer Weise das Charakteristische der auriculären Extrasystolen. Die Vorhofswelle a_1 erfolgt vorzeitig, sie schliesst sich eng an die c-Welle der vorangehenden Normalcontraction an, dann folgt eine Pause bis zur nächsten normalen Vorhofcontraction.

Auf Fig. 39 erfolgt der Abstieg der c-Welle nicht vollständig, die sehr vorzeitige Vorhofextrawelle setzt sich an die c-Welle in einem spitzen Winkel an und die v_s-Welle ist kaum sichtbar, wie auch die entsprechende Ventrikelextrasystole an der Arterie keine merkbare Welle erzeugt.

Auf Fig. 40 erfolgt die Vorhofextrasystole weniger frühzeitig, der Abstieg der c-Welle ist vollständiger. Am Venenpulse ist die Vorhof-, Arterien- und Stauungswelle deutlicher ausgeprägt, auch der Cubitalpuls hat eine deutliche Extrawelle. Die Bigemini der Fig. 39 und 40 sind stark verkürzt.

Fig. 41 stammt von demselben Falle. Schon bei der äusseren Betrachtung unterscheidet sich die Venencurve von den oben beschriebenen Formen. Während bei diesen die Vorhofwelle a sich eng an die Carotiswelle c ansetzt und sich an Grösse von den Vorhofwellen nicht unterscheidet, setzt sich in Fig. 41 die Vorhofwelle erst an, nachdem sich auch

die Stauungswelle der vorangehenden Contraction fast vollständig entwickelt hat und überragt die vorausgehende a-Welle bedeutend an Grösse.

Ziehen wir zum Vergleiche Fig. 40 heran, weil da die Extrasystole c_1 auch an der Cubitalcurve gut ausgeprägt ist, so finden wir die Abstände $a—a_1$ der Vene einerseits und $c—c_1$ der Arterie andererseits gleich, d. h. die Ventrikelsystolen folgen den Vorhofsystolen in gleichen zeitlichen Zwischenräumen. Anders verhält es sich in Fig. 41. Der Abstand n—c, der dem zeitlichen Abstande der Ventrikelsystolen entspricht, beträgt 2,8, der Abstand $a—a_r$, der dem Abstande der Vorhofsystolen entspricht, beträgt 3,5. Es wäre nun einfach, zu sagen, die der Ventrikelsystole entsprechende Erhebung erfolgt früher als die Vorhofsystole a_r, also ist jene eine ventriculäre Extrasystole. Da aber auch die Vorhofwelle a_r nicht zur normalen Zeit, sondern vorzeitig einsetzt, so ist diese durch die Ventrikelsystole rückläufig ausgelöst worden. Vergl. Fall 9, 10, 11. Der Bigeminus in Fig. 41 ist unverkürzt.

Fig. 42 stammt von dem Patienten Fall 8 der Gruppe A, von dem wir Beispiele von ventriculären Extrasystolen mit compensatorischer Pause und von der interpolirten Form gebracht haben. Die Extrasystolen in Fig. 42 sind, wie leicht zu erkennen, solche von auriculärem Typus. Die a-Welle derselben ist vorzeitig, Arterien- und Stauungswelle folgen in gleichen Abständen, wie bei einer Normalcontraction, und auch die äussere Form der Venencurve ist bei der Extrasystole nicht geändert. Die Bigemini sind kürzer als zwei vorhergehende Perioden; nach der Extrasystole wird die Herzaction oft beschleunigt und dadurch die einzelnen Perioden kürzer.

Zusammenfassung.

Im Vorausgehenden wurde eine Anzahl von Fällen mitgetheilt, von denen die meisten im Laufe des Wintersemesters 1903—1904 auf der propädeutischen Klinik zur Beobachtung kamen und an denen Herzunregelmässigkeiten in Form von Extrasystolen constatirt wurden. Wenn wir nun auch bei der geringen Zahl von Fällen keine allgemein statistischen Erwägungen anstellen können, so möchten wir dennoch auf die auffallende Thatsache hinweisen, dass bei allen 14 Fällen Extrasystolen des ventriculären Typus vorhanden waren und unter diesen ausserdem noch bei 2 Fällen Extrasystolen beobachtet wurden, die als am Vorhof ausgelöst gedeutet werden mussten.

In einem von den letzteren 2 Fällen bestand deutlich die subjective Empfindung eines Ruckes in der Herzgegend zur Zeit, zu welcher objectiv eine Extrasystole constatirt wurde, während die anderen Fälle von den Extrasystolen entweder gar nichts merkten oder nur über unangenehme Empfindungen in der Herzgegend, Herzklopfen, Herzstechen u. dergl. klagten.

In Bezug auf das Vertretensein verschiedener Krankheitsgruppen fanden sich: in drei Fällen compensirte Mitralfehler, in drei Fällen Lungenemphysem und Arteriosklerose, in zwei Fällen Erkrankungen des Digestionstractus, in einem Falle eine schwere chronische Nephritis mit Herzhypertrophie und bedeutender Blutdrucksteigerung, in einem Falle eine chronnische Edometritis; in den anderen Fällen handelte es sich

um junge kräftige Leute (Soldaten), bei denen objectiv nur ein leichtes Geräusch über der Herzspitze ohne Zeichen von Herzhypertrophie oder auch normale Töne gehört wurden und die nur wegen der subjectiven Beschwerden zur Untersuchung gelangten.

In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich also nicht um schwere Allgemeinerkrankungen, in zahlreichen Fällen wurden die Extrasystolen nur als zufälliger Nebenbefund beobachtet, die Patienten suchten wegen anderweitiger Erkrankungen das Krankenhaus auf.

Als wichtigstes Ergebniss unserer Beobachtungen möchten wir anführen:

1. Mittelst der graphischen Verzeichnung des Venenpulses sind wir auch dort in der Lage, bei Extrasystolen des Herzens den Angriffspunkt des Extrareizes festzustellen, wo uns der Zeitwerth der Bigemini keinen Aufschluss giebt. Und zwar können wir sagen: Ventriculäre Extrasystolen liegen dann vor, wenn der Rhythmus der Vorhofwellen nicht gestört ist[1]. In diesen Fällen finden wir den Extrasystolen entsprechend an der Venenpulscurve meist auffallend hohe, steile Wellen, welche dort, wo der Venenpuls an und für sich deutlich ausgeprägt ist, sogar schon bei blosser Inspection der Jugularvenen bemerkbar werden können (bei Fall 1, 3, 5, 13).

In der Ausprägung dieser Wellen können verschiedene Momente Aenderungen bewirken. Besonders wird es von der mehr minder grossen Vorzeitigkeit und von der Reactionsfähigkeit des Herzens abhängen, ob sich eine arterielle Zacke an der hohen Welle ausprägt oder nicht. Wo an der Cubitalcurve die Extrasystole durch eine deutliche Welle zum Ausdruck kommt, dort wird sich in der Regel auch an der Vene eine deutliche arterielle Welle ausgeprägt finden und diese kann entweder, wenn mehr vorzeitig, von der Vorhofwelle deutlich abgesetzt sein (Fig. 13, 14) — es fehlen dann die hohen Wellen —, oder sie fällt, wenn sie in einem späteren Stadium auftritt, mit dem aufsteigenden Schenkel der Vene zusammen und ist dann garnicht oder nur als eine Einknickung am aufsteigenden Schenkel der Vorhofwelle angedeutet (Fig. 37 bei ╪). Die Vorhofwelle erscheint dann der Arterienwelle c aufgesetzt und erreicht an und für sich oft keine allzu erhebliche Grösse, wozu vielleicht beiträgt, dass die Membran des Aufnahmetambour durch die unmittelbar vorangehende Arterienwelle bereits eine gewisse Anfangsspannung erhalten hat und diese durch die Vorhofwelle nur noch in beschränktem Maasse gesteigert werden kann.

Wenn nun bei deutlicher Ausprägung der Extrasystole an der Arteriencurve die Extrasystole sich an der Venenpulscurve durch eine einzige hohe Welle kenntlich macht, an der secundäre Zacken fehlen (Fig. 14 bei *), so wird für die Entstehung der hohen Welle die Summation der c+a-Welle eine einfache Erklärung liefern.

Wenn aber die Vorzeitigkeit der ventriculären Extrasystole eine erheblichere ist und sich die Extrasystole weder an der Arterie noch

1) Eine Ausnahme folgt im Absatz 2.

an der Vene ausprägt, so kann natürlich von einer Summation der c+a-Welle nicht die Rede sein und man wird für die hohen Wellen nach einer anderen Entstehungsursache suchen müssen.

Gerhardt[1]) nimmt zwei Entstehungsmöglichkeiten an. Nach der ersten könnte es sich bei der unvollkommenen Ventrikelzuckung um ein theilweises Offenbleiben des Tricuspidalostiums handeln und so werde, wie bei der echten Tricuspidalinsufficienz, eine rückläufige Welle ermöglicht.

Diese Entstehungsursache kann aber aus folgendem Grunde nicht zu Recht bestehen.

In Fig. 31 handelt es sich um ventriculäre Extrasystolen der interpolirten Form, bei diesen erfolgt die Ventrikelzuckung besonders frühzeitig, die Bedingungen für das Offenbleiben der Tricuspidalis sind besonders günstig, dennoch fehlen die hohen Wellen an der Venencurve. Bei demselben Falle finden wir aber sofort die hohen Wellen, wenn die Ventrikelextrasystole in ein späteres Stadium fällt und mit der nächsten Normalcontraction des Vorhofes zusammentrifft (Fig. 26). In Fig. 34 sehen wir beide Möglichkeiten vereinigt, eine sehr vorzeitige und dieser unmittelbar folgend eine wenig vorzeitige: nur die letztere bewirkt an der Venencurve eine steile, hohe Welle, da sie zur Zeit der Vorhofcontraction auftritt. Auch in Fig. 25 ist dort, wo eine Extrasystole mit der compensatorischen Pause vorhanden ist, an der Venencurve die hohe Welle vorhanden, während nach den interpolirten Extrasystolen die Vorhofwellen nicht so stark vergrössert sind, da die Vorhofcontraction der interpolirten Ventrikelextrasystole etwas später folgt, als die Vorhofcontraction bei der nicht interpolirten Ventrikelextrasystole.

Nach der zweiten Annahme Gerhardt's, die uns als die richtige erscheint, entstehen die Vergrösserungen der Venenwellen dadurch, dass die Vorhof- und Ventrikelcontraction mehr oder weniger zu gleicher Zeit erfolgt; dadurch wird die normale Entleerung des Vorhofes in den Ventrikel gehindert und das Blut nach den Venen zurückgeworfen.

Und noch durch eine andere Ueberlegung lässt sich der Beweis erbringen, dass für die Erklärung der grossen Wellen die Annahme einer Tricuspidalinsufficienz nicht nothwendig ist. In Fig. 3, 8, 26 bei + ist ersichtlich, dass die Erhebung der Carotiswelle eine merkliche Zeit der Erhebung der Jugularvene vorausgeht; würden nun beide Wellen einer und derselben Ventrikelcontraction ihre Entstehung verdanken, so müsste, wie das bei Fällen von sicherer Tricuspidalinsufficienz stets der Fall ist, gerade umgekehrt die Carotiswelle der Erhebung der Jugularvene nachfolgen, denn der Ventrikel entleert sich zuerst gegen das offene Tricuspidalostium und erst wenn der Druck in seinem Innern einen entsprechenden Grad erreicht hat, werden die Semilunarklappen geöffnet und das Blut in die Arterien befördert.

2. Tritt eine ventriculäre Extrasystole sehr frühzeitig ein, so kann es bei langsamer Schlagfolge dazu kommen, dass die nächste durch den Normalreiz ausgelöste Erregung wieder wirksam wird (interpolirte Form der Extrasystolen). Die nächste Normalsystole erscheint aber in

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLVII. S. 250.

Folge der Zunahme der Latenzzeit (s. Fig. 15 u. 25) ein wenig verspätet und ist um ebensoviel, als die Latenzzeit zugenommen hat, verkürzt. An der Venencurve kann sich die Arterienextrawelle ausprägen oder sie kann auch fehlen, je nach der Reactionsfähigkeit des Herzens und je nachdem der Extrareiz in einem früheren oder späteren Stadium wirksam wird.

Stets aber fanden wir bei dieser Form von Extrasystolen die Stauungswelle deutlich ausgeprägt. In einigen Fällen war letztere deutlich gesondert von der folgenden normalen Vorhofwelle (z. B. Fig. 31 Fig. 32 bei *), in anderen Fällen verschmolz sie mit dieser letzteren zu einer breiten (Fig. 31 bei ‡, Fig. 38 bei +), oder zu einer grösseren Welle (z. B. Fig. 25, 33 +). In Fig. 15 ist die Stauungswelle der Vorhofwelle aufgesetzt.

3. Die durch abnorme Reize am Ventrikel ausgelösten Extrasystolen bleiben zumeist auf den Ventrikel begrenzt, nicht selten jedoch überschreitet die vorzeitige Contractionswelle die Atrioventriculargrenze und pflanzt sich auch auf die oberhalb des Ventrikels gelegenen Herztheile (Vorhof und Venen) fort. (Retrograde Extrasystolen.)

Für die Zeitdauer eines auf diese Weise entstandenen Bigeminus ist natürlich die vorzeitige Vorhof- resp. Venencontraction ausschlaggebend, d. h. derselbe kann entweder gleich sein (Fall 9, 14) oder kürzer sein (Fall 10, 11) als zwei Normalperioden. In seltenen Fällen kann die vorzeitige Vorhofcontraction noch eine Ventrikelcontraction auslösen (Fall 11, Fig. 22).

Warum ventriculäre Extrasystolen einmal rückläufig werden, das andere Mal nicht, darüber wird uns wohl nur das Experiment Aufschluss bringen können.

Als bemerkenswerth möchten wir hervorheben, dass in den Fällen 9 und 10 von retrograden Extrasystolen die arterielle Extrawelle sehr deutlich ausgeprägt war, während sie im Fall 11 eben nur angedeutet, im Falle 12 klein sind, wohl deswegen, weil die Ventrikelextrasystole im letzteren Falle sehr vorzeitig und klein war.

Fassen wir unsere Beobachtungen noch einmal kurz zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlusssätzen:

1. Bei ventriculären Extrasystolen mit einer compensatorischen Pause sind meist am Venenpulse auffallend grosse, steile Wellen zu beobachten, welche oft schon bei blosser Inspection zu erkennen sind und mit den Intermissionen des Radialpulses zusammenfallen.

2. Die Vergrösserung der Venenwellen kann auf zweierlei Art zu Stande kommen: a) durch Summation einer Arterienextrawelle und der folgenden Vorhofwelle — die seltenere Art —; b) Ventrikel und Vorhof gerathen gleichzeitig in Thätigkeit, der contrahirte Ventrikel giebt für die normale Entleerung des Vorhofs ein Hinderniss ab und das Blut wird unter erhöhtem Druck in die Venen zurückgeworfen.

Die Annahme, dass während der Extrasystole eine Tricuspidalinsufficienz besteht, wurde an einer Reihe von Fällen als unrichtig erwiesen.

3. Die ventriculären Extrasystolen scheinen die am Vorhofe ausgelösten Extrasystolen weitaus an Häufigkeit zu überwiegen.

4. Nicht selten schalten sich ventriculäre Extrasystolen in eine normale Periode ein, ohne dass der Rhythmus der Herzthätigkeit hierdurch eine Störung erfährt (interpolirte Extrasystolen).

Tabellarische Uebersicht über die Eigenthümlichkeiten unserer Fälle.

Fall No.		Art der Erkrankung	Alter	Frequenz des Herzschlages	Blutdruck in mm Hg	Der Angriffspunkt des Extrareizes ist der Ventrikel	Der Angriffspunkt des Extrareizes ist der Vorhof	Interpolirte Extrasystolen	Retrograde Extrasystolen	Extrasystolische Tachycardie
I. ♀	—	Lungenemphys. Arteriosklerose	69 an	82	180	ja	—	—	—	—
II. ♀	ambul. unters.	Insufficienz der Mitralis	57 „	80	120	ja	—	—	—	vorh.
III. ♀	—	Lungenemphys. Arteriosklerose	67 „	80	146	ja	—	—	—	—
IV. ♀	ambul. unters.	Endometritis chron.	40 „	80—90	fehlt	ja	—	—	—	—
V. ♂	—	Nephritis chron.	49 „	76	schwankt zwischen 180—230	ja	—	—	—	—
VI. ♂	ambul. unters.	Die Arythmie objectiv das einzige Krankheitssymptom	21 „	50—60	fehlt	ja	—	—	—	—
VII. ♂	ambul. unters.	(wie VI.)	23 „	60	fehlt	ja	—	—	—	—
VIII. ♂	—	Lungenemphys. Arteriosklerose	74 „	60	154	Der Angriffspunkt der Extrasystolen wechselt zwischen Ventrikel u. Vorhof		vorhanden	—	—
IX. ♀	—	Icterus catarrhalis	22 „	70—80	102	ja	—	—	vorhanden Bigemini unverkürzt	—
X. ♂	ambul. unters.	Insufficienz der Mitralis	29 „	50	fehlt	ja	—	—	vorhanden Bigemini verkürzt	—
XI. ♂	ambul. unters.	Die Arythmie d. einzige Krankheitssymptom	23 „	50—55	116	ja	—	—	vorhanden Bigemini verkürzt	—
XII. ♂	—	Insuffic. valv. mitralis c. stenosi	32 „	höchstens 80	96	ja	—	vorh. nach Digitalis-verabreich.	—	—
XIII. ♀	—	Cat. apic. pulm. Hyperaciditas ventric.	23 „	schwankt zwischen 60—120	96	ja	—	vorhanden	—	vorh.
XIV. ♂	—	Emphys. pulm. Arteriosklerose Alcohol. chron.	56 „	50—60	88	Der Angriffspunkt der Extrasystolen wechselt zwischen Ventrikel u. Vorhof		—	vorhanden Bigemini unverkürzt	—

5. Zuweilen bleibt bei einer ventriculären Extrasystole die Erregung nicht auf den Ventrikel begrenzt, sondern geht auf die oberhalb derselben gelegenen Herztheile über (retrograde Extrasystolen).

6. Bei einem gruppenweisen Auftreten von Extrasystolen kommt es leicht zu Aenderungen im Rhythmus der Vorhofsthätigkeit.

7. Bei den auriculären Extrasystolen fehlen stets die grossen Erhebungen an den Venen.

8. Bei einem und demselben Kranken können Extrasystolen des ventriculären und des auriculären Typus vorkommen.

Erklärung der Figuren auf Tafel VI—IX.

Von den Curven ist die mit J bezeichnete die Jugularvenenpulscurve.
die mit Cb bezeichnete die Cubitalarteriencurve.
die mit H bezeichnete die Herzstosscurve.

Im Uebrigen bedeutet c den Carotispuls, a die durch die Vorhofextrasystole erzeugte Venenwelle, α die zur Zeit einer ventriculären Extrasystole auftretende, gewöhnlich vergrösserte Vorhofwelle,

a die einer Vorhofextrasystole entsprechende Vorhofwelle,

a_r die einer retrograd ausgelösten Vorhofextrasystole entsprechende Welle.

V bedeutet die Ventrikelsystole, v_s die durch sie bewirkte Ventrikelstauungswelle.

V^1 bedeutet die Ventrikelextrasystole, v^1_s die durch sie bewirkte Ventrikelstauungswelle.

V_i bedeutet interpolirte Ventrikelextrasystole, c_i die derselben entsprechende Carotiswelle, V_{si} die durch sie bewirkte Ventrikelstauungswelle.

An der Cubitalis bedeutet n die Normalsystole, e_1 e_2 u. s. w. die Extrasystolen.

Die Markirung der Zeit erfolgte mittels des Jaquet'schen Chronographen in $^1/_5$ Secunden. Zu beachten ist, dass die Gangart des Apparates oft eine unregelmässige war, sodass die gleichen Zeiten entsprechende Wegstrecke nicht immer die gleiche ist (z. B. bei Fig. 3, 8, 13 u. a.). Von den Curven sind die mit einem Sternchen bezeichneten mittels Photographie reproducirt worden, die übrigen mittels Durchzeichnen.

Fig. 1. Starke Vergrösserung der Vorhofwelle bei ventriculären Extrasystolen. Venencurve infolge starker Dyspnoe des Patienten sehr missgestaltet.

Fig. 2. Dasselbe. (Fig. 1 und 2 von Fall No. 1 stammend.)

Fig. 3. Stark vergrösserte Vorhofwellen (α) bei ventrikulären Extrasystolen. Bei + kommt vor der Vorhofwelle die der stark vorzeitigen Ventrikelextrasystole entsprechende Carotiswelle c zum Ausdruck. An der Cubitalis variirt die Grösse der Extrawelle je nach der Vorzeitigkeit der Extrasystole.

Fig. 4. Dasselbe.

Fig. 5. Eine durch Extrasystolen erzeugte kurze Tachycardie (A). Auf derselben Figur (B) eine Allorhythmie; nach je zwei Normalsystolen tritt eine Extrasystole auf.

(Fig. 3, 4 und 5 stammen von Pt. No. 2.)

Fig. 6. Vergrösserte Vorhofwellen bei ventriculären Extrasystolen. Bei + kommt an der Venencurve die Carotis (c) zum Ausdruck.

Fig. 7. Dasselbe. Aber die Extrasystolen noch vorzeitiger, sodass dieselben an der Cubitalis kaum zum Ausdruck kommen.

Fig. 8. Dasselbe bei raschem Gange des Apparates. Bei + die Carotis c an der J-Curve angedeutet.

(Fig. 6, 7, 8 stammen von Pt. No. 3.)

Fig. 9. Vergrösserte Vorhofwellen bei ventriculären Extrasystolen. An der Cubitalcurve die Extrasystole garnicht ausgeprägt. (Pulsus pseudodeficiens.)

Fig. 10. Dasselbe bei rascher Gangart des Apparates.

Fig. 11. Von demselben Falle wie Fig. 9 u. 10 stammend. Die Ventrikelextrasystole am Cubitalpulse gut ausgeprägt.

Fig. 12. Vergrösserte Vorhofwelle bei ventriculärer Extrasystole.

(Stammt von Pt. No. 5.)

Fig. 13. Ventriculäre Extrasystolen ohne vergrösserte Vorhofwellen. Allorhythmie. Erhebliche Vorzeitigkeit der Extrasystolen.

(Von Pt. No. 6.)

Fig. 14. Dasselbe wie Fig. 13. Erhebliche Vorzeitigkeit der Extrasystole. Bei * die Vorzeitigkeit der Extrasystole eine wesentlich geringere und dementsprechend die hohe Welle an der Vene.

(Von Pt. No. 7.)

Fig. 15. Bei * Interpolation einer ventriculären Extrasystole; die interpolirte Extrasystole kommt am Cubital- und Jugularpuls garnicht zum Ausdruck.

(Von Pt. No. 8.)

Fig. 16. Retrograde ventriculäre Extrasystolen. Bei + eine Einknickung an der Venencurve, welche durch die auf die Arterienextrawelle e aufgesetzte, rückläufig ausgelöste Vorhofwelle a_r entsteht. Der Abstand zwischen Ventrikelwelle v—v_1 beträgt 2,6 und der Abstand der entsprechenden Vorhofwellen a—a_r 3,2.

Allorhythmie.

Fig. 17. Dasselbe bei raschem Gange des Apparates ohne Herzstosswelle.

*Fig. 18. Dasselbe.

*Fig. 19. Dasselbe. Bei + Einknickung an der Venencurve; die Erklärung dieselbe wie in Fig. 16.

(Fig. 16, 17, 18, 19 stammen von Pt. No. 9.)

Fig. 20. Dasselbe bei langsamem Gange.

Fig. 21. Retrograde ventriculäre Extrasystolen. x ist die durch Superposition d Arterienextrawelle und der rückläufig ausgelösten Vorhofextrawelle e stehende Welle. Bei x_1 diese beiden Wellen getrennt. Bei raschem Ga des Apparates verzeichnet.

(Fig. 20 und 21 stammen von Pt. No. 10.)

*Fig. 22. Bei * Beispiel von retrograden Extrasystolen, wo die rückläufig ausge Vorhofextrasystole wieder auf den Ventrikel übergegangen ist.

Bei + retrograde Extrasystolen, wo die rückläufige Erregung a Vorhof beschränkt bleibt. Bei x ist a_r wie gewöhnlich vergrössert erscheint a_r durch die v_{s1} verkürzt.

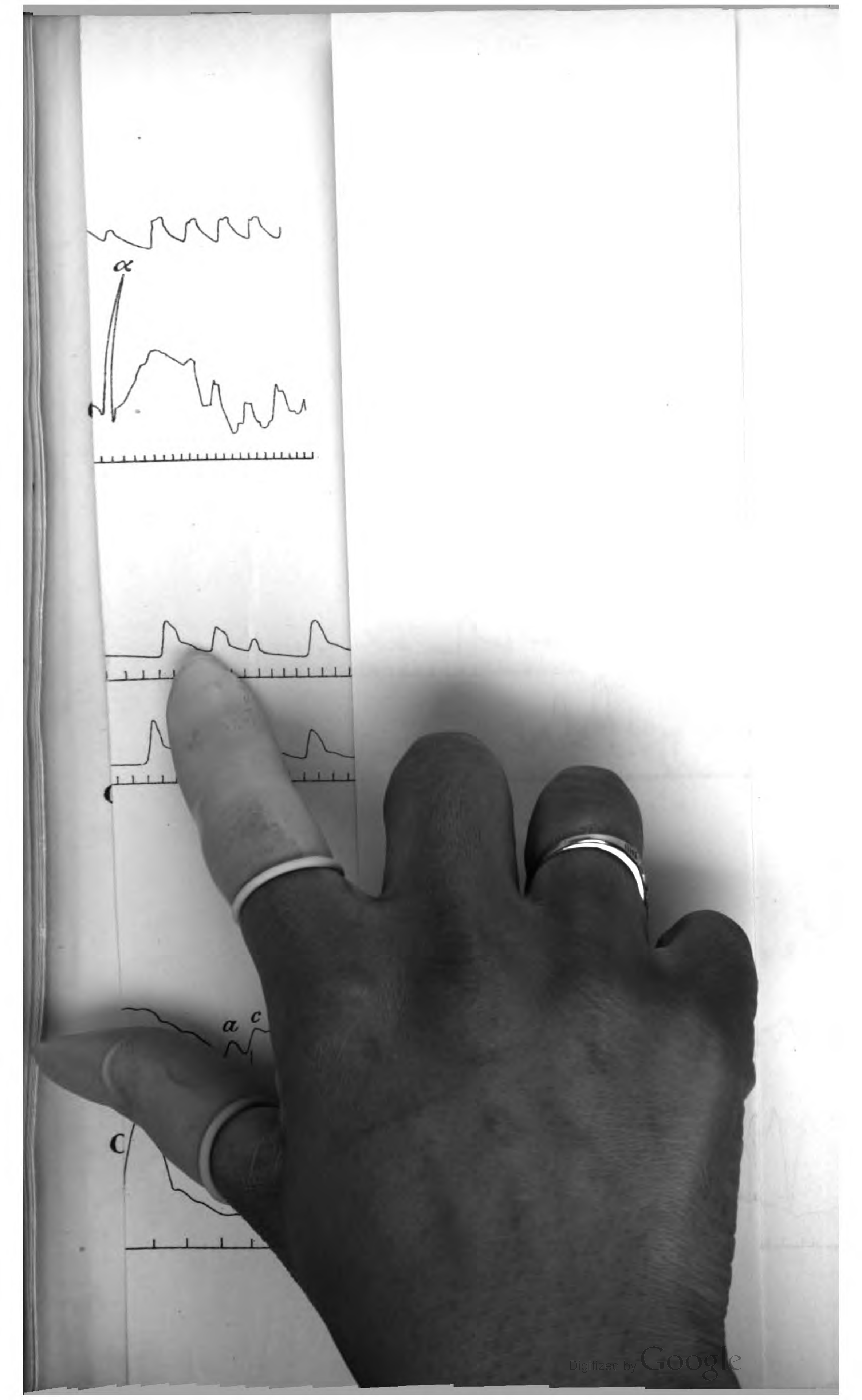
n bedeutet an der Herzstosscurve die Normalsystole, e_1 und Extrasystolen.

Fig. 23. Bei *eine Häufung von drei Extrasystolen.

(Fig. 22 und 23 stammen von Pt. No. 11.)

Fig. 24. Ventriculäre Extrasystolen. Keine Vergrösserung der Vorhofwellen, die Aufnahme des Venenpulses an einer höheren Stelle des Halses er

*Fig. 25. Bei * eine ventriculäre Extrasystole mit erheblicher Vergrösserun Vorhofwelle α.


α
a
c
C

VI.

Aus dem Laboratorium der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber Lanzengift aus Kamerun.

Von

Geh. Med.-Rath Prof. Dr. **L. Brieger** und Dr. **M. Krause.**

Vor einigen Monaten erhielten wir durch gütige Vermittlung der Kaiserlichen Colonialabtheilung des Auswärtigen Amtes für unsere Pfeilgiftuntersuchungen vergiftete Lanzen aus Kamerun, die dort hauptsächlich zur Elephantenjagd benutzt werden und die s. Zt. der Kaiserliche Stationschef in Ossidinge, Kamerun, Herr Graf von Pückler-Limpurg für uns freundlichst gesammelt hat. Aus seinem Briefe, datirt „Ossidinge, 31. Januar 1903, können wir Folgendes über die Herstellung des Giftes und die Verwendung desselben entnehmen.

Bevor wir jedoch näher auf die uns gemachten Mittheilungen, resp. auf die Untersuchungen eingehen, möchten wir nicht verfehlen, auch an dieser Stelle des liebenswürdigen Förderers unserer Untersuchung, Herrn Grafen Pückler's, zu gedenken. Leider ist unser hochverehrter Gönner im Dienste für das Vaterland das Opfer einer verrätherischen Kugel geworden.

Ueber die Lanzen und ihre Verwendung theilte man uns Folgendes mit: Die kleinen Iti[1])-Lanzen bestehen aus einem Holztheil (Itasse) und einer eisernen Spitze (Mazi) und stecken in einem Köcher (Koli), dessen Innenwand aus Fasern der Blattrippe der Raphiapalme gefertigt und welcher aussen mit Elephantenhaut umkleidet ist. Die eiserne Spitze der Lanzen läuft an einem Ende röhrenförmig aus. Mit diesem Ende sitzt sie auf dem Holzschaft. Durch Umwicklung des Röhrentheils der Stifte wie auch des Holzschaftes mit fester Schnur ist die Lanzenspitze befestigt, wie aus Abbildung 1 und 2 zu ersehen ist. Von dem aus derselben Entfernung photographirten Centimetermaass kann man leicht die Grössenverhältnisse der Lanzen resp. der Lanzenspitzen ablesen. Die

1) Die Fremdwörter sind dem Haussadialekt entnommen.

Abbildungen 1 und 3 zeigen die Lanzen belegt mit Gift, die Abbildungen 2 und 4 befreit vom Gift.

Das Gift wird aus einem Baume (Obò, Nschom[1]), botanisch Strophantus, gewonnen und zwar, indem man den Stamm schält und das Holz auf einen Stein zerreibt und dann mit Palmenöl vermischt. Die so gewonnene Masse wird auf die Lanzenspitze geschmiert, dann wird ein Huhn geschlachtet und das Blut darüber gestrichen. Der Elephant soll, von der Lanze getroffen, sofort verenden. An der Lanze befinden sich ca. 50 g Rohgift. Dieses Rohgift enthält ca. 4 g reines krystallisirendes Gift. Das Gift ist ein Herzgift, dessen Wirkung die gleiche ist, wie die des Digitalins, wie weiter unten noch ausgeführt wird. Die Gewinnung und Isolirung des reinen Giftes aus dem Rohgift von den Lanzen wurde folgendermassen bewerkstelligt: Die Lanzen wurden von dem Holzschafte befreit und mit warmem Alkohol wiederholt am Rückflusskühler behandelt. Hierdurch wurde das Gift bis auf wenige Bruchtheile extrahirt. Der Rückstand aus gummiartigen organischen Bestandtheilen bestehend, die fast gänzlich im Wasser löslich sind, vermischt mit Sand, Haaren und Pflanzentheilen, zeigt zuletzt nur noch eine geringe Giftwirkung, wodurch man ersehen konnte, dass nur noch ganz geringe Spuren Gift zurückgeblieben sind, die Hauptgiftmenge in Alkohol übergegangen ist. Eine Behandlung der Lanzen mit Wasser von 60 ° C. mehrere Stunden lang zeigte zwar eine weit grössere Löslichkeit der gesammten Belegmasse, erwies sich aber als unpraktisch, da eine Isolirung des Giftes aus dem wässrigen Brei schwieriger zu bewerkstelligen war, als durch eine mehrfache Extraktion der Belegmasse mit 96 proc. Aethylalkohol. Der alkoholische Auszug des rohen Pfeilgiftes wurde nun filtrirt und darauf der Alkohol bis auf ca. 75 ccm im Vacuum abdestillirt, nachdem wir uns vorher überzeugt hatten, dass giftige Producte nicht flüchtig sind, und der Rest im Vacuumexsiccator über Chlorcalcium eingeengt. Der bräunliche Syrup, der nach dem Ausschütteln mit Aether von öligen Verunreinigungen befreit war, zeigte oft schon Krystallspuren. Dieser wurde nun mit wenig warmem Wasser aufgenommen und filtrirt, das Filtrat der Krystallisation im Vacuum über Chlorcalcium überlassen. Die schönen quadratischen Krystallblättchen wurden am anderen Tage von der Mutterlauge an der Saugpumpe abgeklärt, abfiltrirt und mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen. Da die Krystallblättchen noch eine schwach gelblich braune Farbe zeigten, wurden dieselben in heissem Methylalkohol gelöst, die Lösung filtrirt und sodann im Exsiccator zur Krystallisation aufgestellt. Aus Methylalkohol erhält man meist lanzettförmige Nadeln; der anfänglich braune Farbstoff konnte durch Erwärmen mit Thierkohle nicht beseitigt werden. Wir hatten schon früher bei der Darstellung von Abyssinin (L. Brieger u. Dr. M. Krause, Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XII. T. V. VI. 1903) beobachtet, dass selbst die beste Thierkohle auf gefärbte Verunreinigungen des Glykosids nur eine geringe entfärbende Kraft ausübt, vielmehr erhielten wir verhältnissmässig schnell einen reinen Körper durch

1) Ekoisprache.



häufiges Wechseln des Lösungsmittels, indem wir z. B. die aus Methylalkohol erhaltenen Krystalle wieder in Wasser lösten, die Lösung filtrirten, im Exsiccator auskrystallisiren liessen, dann die abfiltrirten Krystalle wieder in Methylalkohol lösten, bis wir einen constanten Schmelzpunkt hatten. Da der Krystallwassergehalt sehr wechselt, je nach den Krystallisationsbedingungen und dem Lösungsmittel, ändert sich auch der Schmelzpunkt. Einen einheitlichen scharfen Schmelzpunkt kann man infolgedessen für den Körper schwer angeben. Der aus absolutem Alkohol wiederholt umkrystallisirte und bei 103 ° getrocknete reine Körper schmilzt bei ca. 186—187 °, der wasserhaltige, lufttrockene Körper schmilzt bei ca. 93 °. Der Körper ist leicht löslich in Wasser, leichter in Methylalkohol und Aethylalkohol, leicht in Amylalkohol, fast gar nicht in Petroläther und wenig in Aether, wenig in Chloroform und Xylol. Die Analysen ergaben folgende Resultate:

1. Wasserhaltige Substanz (0,1605 Substanz
gaben 0,2751 g CO_2 und
0,1190 g H_2O,
gefunden = 46,73 pCt. C, 8,23 pCt. H.

2. Bei 90 ° im Vacuum getrocknete Substanz ergab folgende Zahl:
a) 0,0793 g Substanz gaben 0,1738 g CO_2 und
0,0547 g H_2O,
gefunden = 59,77 pCt. C, 7,67 pCt. H.
b) 0,1226 g Substanz gaben 0,2676 g CO_2
0,0816 g H_2O,
gefunden = 51,51 pCt. C, 7,40 pCt. H.

Wasserbestimmung der wasserhaltigen Substanz: 0,11009 g Subst. gab nach 6 Stunden bei 90 ° im Vacuum bis zur Gewichtsconstanz 0,0211 g H_2O = 20,92 pCt. H_2O, Analyse 1 auf Trockensubstanz berechnet ergiebt 59,10 pCt. C. Es ist entschieden auffallend, dass die Glykoside aus Strophantus Gratus, aus Strophantus Combé und hispidus, aus Adenium Böhmianum, aus Acocanthera Schimperi, Deflersii und abyssinica alle, sowohl die krystallisirenden, wie die amorphen, nicht nur dieselbe procentuale Zusammensetzung haben (von ca. 60 pCt. Kohlenstoff und 8 pCt. H), sondern auch Schmelzpunkte und andere Merkmale annähernd übereinstimmen. Da die verschiedenen Autoren meist nur geringe Mengen der Substanzen gehabt haben, dürften die geringen Unterschiede in den Angaben der angeführten Literatur[1]) wohl auf eine mehr oder minder grosse Reinheit des Körpers zurückzuführen sein. Es liegt nun die Annahme nahe, dass man bei den giftigen Glykosiden der Strophantus, Carissa, Acocanthera, Adeniumarten überhaupt nur zwei Glykoside zu unterscheiden hat, nämlich ein „amorphes“ und ein krystallisirtes Glykosid. Ausserdem sei noch darauf aufmerksam

1) Arnaud, Compt. rend. 1888 u. 1898.
Fraser, Pharm. Journal u. Transact. 1893.
R. Böhm, Archiv für Pathologie u. Pharmakologie XXVI.
Franz Feist, Berichte d. Deutschen Chemischen Gesellschaft XXXIII, 13.
L. Brieger u. Diesselhorst, do. do. do. XXXV, 13.

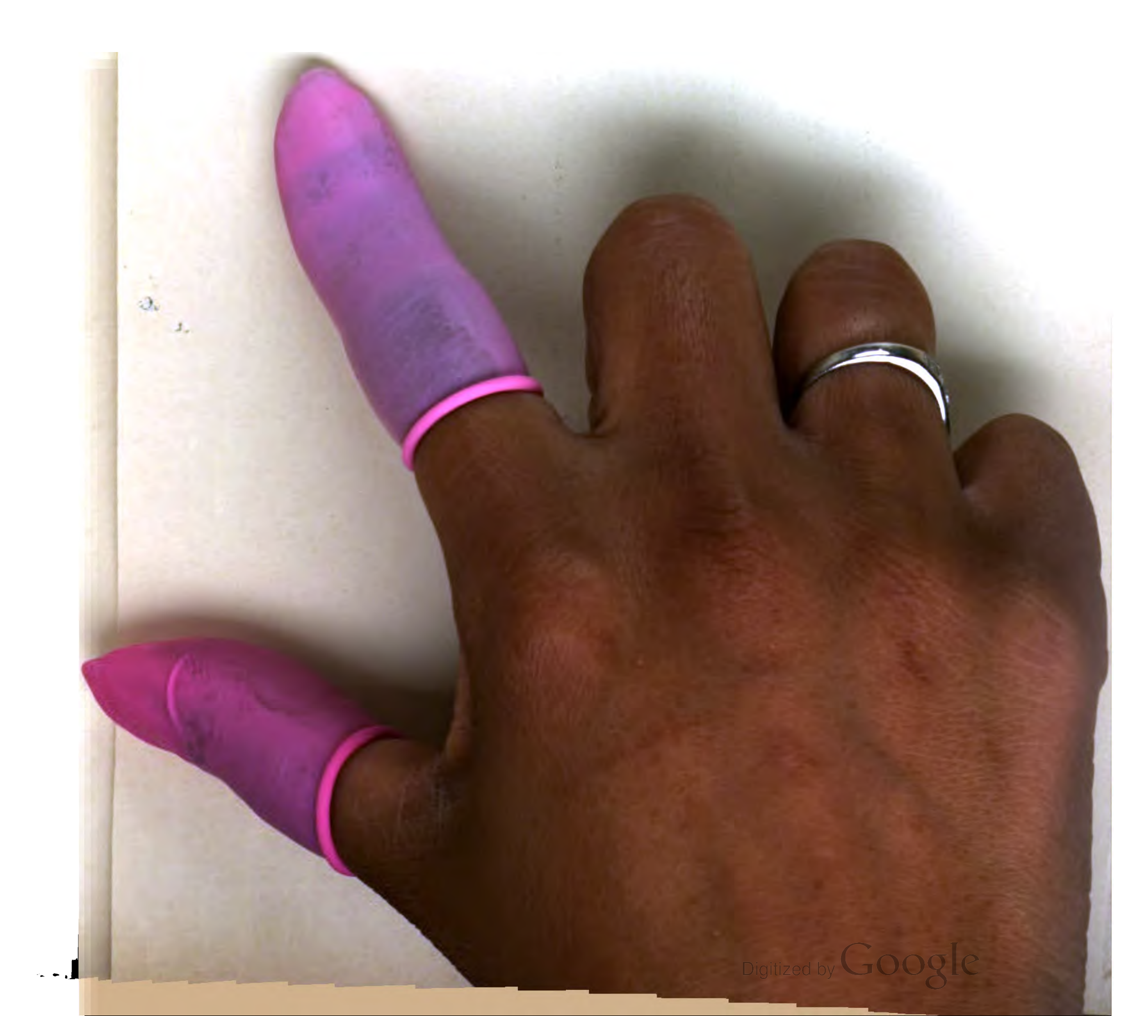
gemacht, dass das Digitalin dieselbe procentuale Zusammensetzung hat, wie die oben erwähnten krystallisirenden Glykoside, eine Beobachtung, die auch Böhm gemacht hat und in seiner Arbeit über das Echugin (l. c.) das Glykosid aus Adenium Böhmianum, hervorhebt. Die wässrige Lösung mit Schwefelsäure nnterschichtet färbt diese dunkelbraun-roth, die Lösung giebt mit der Grandeau'schen Probe (Schwefelsäure und Bromwasser) keine Farben-Reaction, mit der Trapp'schen Probe (Phosphormolybdensäure) keine Reaction. Eine 1 proc. Lösung dreht die Polarisationsebene des Lichtes um — 0,24 bei 20° Cels. (Rohrlänge 9,47 cm). Mit dem Zeiss-Pulfrig-Abbé'schen Refractometer wurde der Brechungsexponent einer 1 proc. Lösung bestimmt. Er war 1,3349. Eine 1 proc. Lösung von dem Strophantin gratus (Thoms'sches Präparat) ergab genau dieselbe Zahl mit dem Refractometer, wie unserer aus der Lanzenbelegmasse gewonnener Körper. Die wasserfreie Substanz ergab 1,3350. Da auch die Analysenzahlen fast identisch sind mit dem Thoms'schen Präparat, ferner die Schmelzpunkte und die sonstigen Reactionen, so können wir feststellen, dass das Gift, das die Kameruner zur Elephantenjagd benutzen, lediglich dem Strophantus gratus entnommen ist. Herr Prof. Dr. Gilg vom hiesigen botanischen Museum der Universität, der sich schon seit längerer Zeit mit der Terminologie der Apocynäen beschäftigt hat, hatte uns auch mitgetheilt, dass in Kamerun fast nur Strophantus gratus vorkommt und diese Species sehr zahlreich verbreitet ist. Da in der Monographie über die Strophantusfrage von Gilg, Thoms und Schädel[1]) des Strophantin gratus Thoms als geeignetes Herzmittel empfohlen ist, auch mit Rücksicht auf seine verhältnissmässig leichte, reine Herstellung, zumal es im Gegensatz zu den amorphen Glykosiden aus Strophantus Combé und Strophantus hispidussamen leicht und gut krystallisirt, dürften die zahlreich verbreiteten Bäume von Strophantus gratus in absehbarer Zeit einen nennenswerthen Nutzen für unsere Colonie in Kamerun aufweisen. Wenn auch schon Fraser als erster in den Strophantusglykosiden das wirksame Princip der Pfeilgifte erkannte und als Herzmittel empfahl, so hat trotzdem die Nachfrage nach Strophantin mehr und mehr nachgelassen. Die Gründe, warum die von dieser Seite so warm empfohlenen Strophantusglykoside nicht mehr ihrem wirklichen Werthe entsprechend angewendet werden, beruhen nach E. Gilg (l. c.) darauf, dass es erstens nur sehr schwer gelingt, das Glykosid aus den officinellen Arten in krystallisirter Form zu erhalten; meist stellt jenes eine amorphe Masse dar, für deren absolute Reinheit ganz ausschliesslich die Reinheit des Rohmaterials bürgt. Und zweitens, dass es eben sehr schwer ist, für die Reinheit des Rohmaterials eine Bürgschaft zu übernehmen.

Physiologische Versuche.

Das hier beschriebene Strophantin wurde auf seine Wirkung bei Fröschen, Meerschweinchen und Kaninchen versucht; die Meerschweine

1) Die Strophantusfrage von E. Gilg, H. Thoms, H. Schädel. Berlin 1904. Bornträger.





erhielten das Gift unter die Bauchhaut gespritzt, die Thiere bewegen sich ängstlich hin und her unter starker Brechbewegung; die Krämpfe der Muskulatur werden immer stärker, sodass die Thiere, wenn sie sich auf den Boden ducken, immer in die Höhe geschleudert werden; schliesslich stellen sich unter lautem Geschrei saltatorische Krämpfe ein. Unter Kreisbewegungen nach vorn und Rückwärtsbewegungen fällt das Thier auf die Seite, einige Abwehrbewegungen machend — die Pupillen reagiren noch, tiefer Athemzug, und das Thier ist unter Harn- und Kothabgang verendet. Aehnlich sind die Erscheinungen bei Kaninchen, nur scheinen diese verhältnissmässig widerstandsfähiger zu sein. Das Herz zeigte sich bei beiden Thierarten nach der Obduction contrahirt und blutleer, sonstige Veränderungen wurden nicht gefunden; ferner wurde eine 1 proc. Lösung auf das Auge eines Kaninchens geträufelt, eine Anästhesie wurde weder gleich noch später bemerkt, dagegen trat nach einer halben Stunde eine mässige Verengerung der Pupille ein, die mehrere Stunden anhielt; sodann wurde eine 1 proc. Lösung auf das freigelegte Froschherz geträufelt; es trat sehr bald eine Veränderung der Herzcontraction ein, so, dass die Systole immer länger dauerte und schliesslich das Herz vollkommen systolisch stillstand. Das Herz war schliesslich vollständig blutleer. Die tödtliche Dosis bei subcutanen Einspritzungen betrug bei Fröschen, eingespritzt in den Oberschenkel des Hinterfusses, 0,1 mg. Der Tod trat nach ca. 40 Minuten ein. Beim Meerschweinchen betrug die tödtliche Dosis nur 0,075 mg pro Meerschwein (200 g). Der Tod erfolgte bei den Meerschweinchen nach 40 Minuten; bei Kaninchen war die tödtliche Dosis 0,3 mg, bei Thieren von 2 kg Gewicht. Die Kaninchen verendeten erst nach ca. 2 Stunden.

Auch physiologisch zeigte somit das von uns aus den Lanzen isolirte Strophantin die gleichen Eigenschaften, wie das Strophantus g, welches von Thoms aus Strophantus gratus dargestellt wurde.

VII.

Aus dem k. k. serotherapeutischen Institut zu Wien.

Untersuchungen über Diphtherie-Antitoxin und dessen Beziehungen zum Toxin.

Von

Priv.-Doc. Dr. **E. P. Pick** und Dr. **J. Schwoner.**

Die häufige Beobachtung, dass Pferde auf Injection von Diphtherietoxin unter Production von hochwerthigen Seren reagiren, während andere unter sonst gleichen Bedingungen selbst auf ganz colossale Dosen desselben Giftes keines oder nur minderwerthiges Antitoxin erzeugen, hat uns die Frage nahegelegt, ob sich nicht die zwei Arten von Immunseren von einander auch qualitativ unterscheiden. Es war voraussichtlich, dass ein Unterschied nur in feineren, sei es physikalischen oder chemischen Eigenschaften gelegen sein konnte, da nach allen bisherigen Erfahrungen in der Wirkungsweise beider Sera ein Anhaltspunkt für irgend ein Unterscheidungsmerkmal nicht vorlag. Wir hatten, angeregt durch unseren Chef, Herrn Professor Paltauf, vor kurzem auf ein merkwürdiges, unterschiedliches Verhalten hoch- und minderwerthiger Sera hingewiesen (1); dasselbe besteht darin, dass gerade die minderwerthigen Sera sich vielfach als beständig zeigen, während die hochwerthigen unmittelbar nach dem Aderlasse sehr beträchtliche Rückgänge aufweisen. Auf Grund dieser Beobachtung untersuchten wir nun, ob sich nicht Bedingungen auffinden lassen, unter denen ein exacterer Nachweis eines Unterschiedes dieser beiden Immunserumarten zu führen wäre, als es die wohl nicht gut übersehbaren Verhältnisse einer kürzeren oder längeren Lagerung boten. Man musste da zunächst daran denken, ob nicht die Beziehungen beider Sera zum Toxin verschieden sich gestalten würden und es wurde dementsprechend versucht, in möglichst empfindlicher Versuchsanordnung das Verhalten verschiedener Diphtherieimmunsera gegenüber dem Diphtherietoxin zu studiren. Die Beziehungen des Toxins zum Antitoxin sind ja gerade in der letzten Zeit durch Ehrlich (2) und seine Schüler Morgenroth (3), v. Dungern (4), sowie H. Sachs (5), durch Gruber und Pirquet (6a), Bordet (6b), Arrhenius und Madsen (7), Eisenberg (8), Grassberger und Schattenfroh (9) vielfach erörtert worden.

Bei all diesen Untersuchungen mag es auffallen, dass hauptsächlich die Zusammensetzung des Toxins in Discussion stand und dass die zahlreichen zur Beobachtung gelangten Phänomene nahezu ausschliesslich von diesem Gesichtspunkt aus einer Beurtheilung unterzogen worden waren. Dieselbe war verschieden, je nachdem sich die Autoren für die Annahme einer einheitlichen oder complexen Natur des Toxins entschieden; das Antitoxin wurde dabei als constante Grösse eingeführt. Es scheint uns aus den vorliegenden Untersuchungen hervorzugehen, dass dieser Standpunkt nicht vollkommen berechtigt ist, zumal ja die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Antitoxins wohl berechtigen, dem letzteren eine viel complicirtere Zusammensetzung beizumessen, als dem Toxin. Denn alle bisherigen Erfahrungen weisen darauf hin, dass die Gifte bacteriellen Ursprungs eine bedeutend geringere Molekulargrösse besitzen, als die Antitoxine, deren inniger Zusammenhang mit den Globulinen des Blutserums aus zahlreichen Untersuchungen hervorgeht. Für die kleinere Molekulargrösse der Toxine sprechen nicht allein die Filtrationsversuche durch gelatinirte Chamberlandkerzen von Martin und Cherry (10), von Cobbett (11) und die Diffusionsversuche von Arrhenius und Madsen und neuerdings von v. Calcar (12), sondern auch die Isolirungsversuche, wie sie Brieger (13) am Tetanusgift, Jacoby (14) an dem den Bacteriengiften nahestehenden Ricin und vor allem in jüngster Zeit Faust (15) an dem Sepsin durchgeführt haben.

Ist man gezwungen, zahlreichen dieser Körper von relativ geringer Molekulargrösse eine bedeutende Labilität und wie Ehrlich vom Diphtheriegift meint, eine zum leichten Zerfall hinneigende Complexität zuzuerkennen, so wird es nicht überraschen, wenn auch der bedeutend grössere Molekularcomplex des Antitoxins unter Umständen Veränderungen aufweist, die uns erst durch eine Aenderung seiner Reactionsfähigkeit mit dem Toxin erkennbar werden. Wir untersuchten daher, ob sich nicht verschiedene Immunsera bei ihrer Absättigung durch ein und dasselbe Toxin verschieden verhalten und hoffen auf Grund derartiger Studien, die wir weiter zu führen beabsichtigen, einige neue Thatsachen zur Beurtheilung der Beziehungen des Toxins zum Antitoxin beizubringen und mittelbar zu einem besseren Verständniss der chemischen Natur des Antitoxins zu gelangen.

I. Versuchstechnik.

Die Auswerthung der Immunsera, der Toxine und der Gemenge erfolgte nach den von Ehrlich gegebenen Vorschriften. Als Toxine wurden zwei carbolisirte Gifte verwendet, welche beide Testgifte des Institutes darstellten und, wie zahlreiche Controlbestimmungen zeigten, während der ganzen Versuchsdauer ihre Wirksamkeit nicht wesentlich änderten. Ihre Constitution geht aus folgenden Daten hervor:

Toxin M: Dosis let. simpl. 0,008 ccm, Dos L_0 0,40 ccm, Dos L_+ 0,45 ccm,
Toxin B: Dosis let. simpl. 0,017 ccm, Dos L_0 0,70 ccm, Dos L_+ 0,74 ccm.

Die Ermittelung dieser Daten erfolgte mit Hülfe eines Testserums,

das dem hiesigen Institute von dem Kgl. preussischen Institute für experimentelle Therapie in Frankfurt freundlichst überlassen worden war. Die Auswerthung der Immunsera geschah in bekannter Weise mittels der L_+-Dosis, und zwar derart, dass nach der im hiesigen Institute gepflogenen Uebung nicht der eben vor dem Tode schützende Werth, sondern der Glattwerth als Grenzwerth angenommen worden war. Die Auswerthung der Gemenge ist aus den Protokollen zu ersehen; in manchen Fällen konnte auf die genauere Ermittelung des Glattwerthes verzichtet werden, da bereits die Bestimmung der Grenzwerthe genügende Anhaltspunkte für die Abschätzung der Antitoxinmenge und der relativen Grösse des Unterschieds in den Gemengen einer und derselben Versuchsreihe bot. Als Versuchsthiere dienten Meerschweinchen im Gewichte von 240—260 g.

Die Herstellung der Gemenge erfolgte in der Weise, dass die berechnete Toxinmenge und zwar des Toxins M zu dem im sterilen Kölbchen mit fein graduirten Pipetten abgefüllten Antitoxin zugesetzt worden war. Diese Mischungen wurden dann durch Zusatz von gewöhnlicher steriler Bouillon auf gleiches Volumen gebracht, sodass die Concentration der Lösungen derselben Versuchsreihe eine gleiche war. Die beschickten Kölbchen blieben in den ersten Versuchen 24—48 Stunden und länger im Brutschrank; später, als sich ergeben hatte, dass die Dauer der gegenseitigen Einwirkung für den Endzustand der Mischung nicht von sonderlicher Bedeutung sei, gelangten die Gemenge unmittelbar nach ihrer Herstellung oder nach $^1/_4$ bis $^1/_2$ stündigem Stehen bei Zimmertemperatur zur Untersuchung.

Die Immunsera waren durchaus solche, welche nach dem Aderlasse mindestens $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahre, zumeist jedoch bedeutend länger aufbewahrt worden waren, sodass ein sprungweiser Rückgang des Antitoxinwerthes, wie er unmittelbar nach dem Aderlasse zuweilen vorkommt, nicht zu befürchten war. Es braucht nicht hervorgehoben zu werden, dass natürlich der Titer der Ausgangsimmunsera während und auch nach Ablauf der Versuchszeit genau controlirt wurde.

Benutzt wurden Immunsera der verschiedenartigsten Werthigkeit, die alle von dem hiesigen Institute bezogen waren und Pferden entstammten, die durchaus gleichartiger Behandlung unterworfen waren. Doch ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass sich dennoch gewisse Unterschiede, die uns vorläufig unbekannt sind und daher bislang unbeachtet blieben in dem Verhalten der Versuchsthiere ergeben könnten.

Dem Versuchsplane entsprechend kamen für uns zunächst solche Toxin-Antitoxingemenge in Betracht, bei denen die Antitoxincomponente im Ueberschusse vorhanden war, also sogenannte übercompensirte Gemenge. Dabei wurden in den hier durchgeführten Versuchen stets relativ grosse Toxin- und Antitoxinmengen verwendet. Die in den Gemischen zur Anwendung gebrachten Antitoxinmengen schwankten zwischen 150, 400—500 und 1200 AE; in einem Versuche betrugen sie 1300 AE. Die partielle Absättigung mit Toxin erfolgte derart, dass entweder die Hälfte oder ein Achtel bis ein Zehntel der berechneten Antitoxinmenge an Toxineinheiten zugefügt wurden, so dass im ersteren Falle die doppelte Antitoxinmenge (einfach übercompensirte Gemenge), im letzteren

Falle die acht-, neun- und zehnfache Antitoxinmenge (mehrfach übercompensirte Gemenge) mit dem Toxin in Reaktion kam.

Das Verhältniss der Toxinmenge zur Antitoxinmenge blieb in ein und derselben Versuchsreihe ein ungefähr gleiches. Den Versuchen mit übercompensirten Mischungen schliessen sich endlich solche mit neutralen Mischungen an. Es erhellt aus der skizzirten Versuchsanordnung, dass dieselbe in der verschiedensten Weise variirt werden kann. Die Ursache, dass dies in der wünschenswerthen Weise bisher von uns nicht geschehen ist, liegt in dem zu den Versuchen erforderlichen grossen Thiermateriale.

II. Versuche.

A. Versuche mit übercompensirten Gemengen.

1. Versuchsreihe.

Einfach übercompensirte Gemenge: Verhältniss von JE : TE wie 2 : 1, bei einer Antitoxinmenge von 400—495 JE von 150-, 300- und 400 fachen Immunseren.

Am 19. Januar 1904 werden folgende drei Mischungen angelegt:

1) Mischung I enthält 450 JE eines 150 fachen Serums *α* und 122 L_+-Dosen des Toxins M in 103 ccm.

Tabelle I.

Versuchs-nummer	Nummer der Mischung	Verwendete Menge der Mischung i. ccm	Toxin	Gewicht des Versuchs-thieres in g	Resultat der Prüfung
1	I.	1	—	250	Bleibt glatt.
2	I.	1	L+ des Toxins B	240	do.
3	I.	0,5	do.	260	Kleines Infiltrat, das sich in 2 Tagen völlig resorbirt, Gewichtszunahme.
4	I.	0,5	do.	250	Bleibt glatt.
5	II.	1	—	250	do.
6	II.	1	—	250	do.
7	II.	1	Dos. let. simpl. des Toxins M (0,008)	250	do.
8	II.	1	10 f. D. l. s. des Toxins M (0,08)	250	do.
9	II.	1	L+ des Toxins B	240	Tod am 2. Tage.
10	II.	2	do.	240	Infiltrat mit Nekrose, Tod am 6. Tg.
11	II.	3	do.	250	„ „ „ „ „ 10. „
12	II.	3	L+ des Toxins M	240	Grosses Infiltrat, Tod am 3. Tage.
13	II.	4	L+ des Toxins B	260	Infiltrat, das sich ohne Nekrose resorbirt, nach 17 Tagen tritt Lähmung ein, nach weiteren 7 Tg. Tod.
14	III.	1	—	240	Bleibt glatt.
15	III.	1	—	250	do.
16	III.	2	—	260	do.
17	III.	1	Dos. let. s. des Toxins M (0,008)	240	do.
18	III.	1	L+ des Toxins B	250	Tod am 2. Tage.
19	III.	2	do.	250	Infiltrat mit schwerer Nekrose.
20	III.	3	do.	250	Infiltrat m. Nekrose, Tod am 16. Tage.
21	III.	3	L+ des Toxins M	250	Grosses Infiltrat mit nach 21 Tagen folgender Lähmung.
22	III.	4	L+ des Toxins B	240	Grosses Infiltrat, nach 3 Wochen Lähmung, 1 Woche später Tod.

2) Mischung II enthält 495 JE eines 300 fachen Serums α und 222 L_+-Dosen des Toxins M in 101,65 ccm.
3) Mischung III enthält 400 JE eines 400 fachen Serums α und 222 L_+-Dosen des Toxins M in 101 ccm.

Alle 3 Mischungen bleiben 2 Tage im Brutschrank und werden hierauf in der Dunkelkammer bei Zimmertemperatur gehalten. Die Resultate der Prüfung sind aus den Daten der Tabelle I zu entnehmen:

Der besseren Uebersicht wegen seien die aus den vorliegenden Thierversuchen berechneten Resultate nachfolgend zusammengestellt:

Tabelle II.

No.	Werthigkeit des verwendeten Antitoxins	Nummer der Mischung	Berechnete Antitoxinmenge	Gefundene Antitoxinmenge
1	150 f. Serum α	M I.	228	Mindestens 206
2	300 f. „ α	M II.	273	Weniger als 25
3	400 f. „ α	M III.	178	Weniger als 25

2. Versuchsreihe.

Mehrfach übercompensirte Gemenge: Verhältniss von JE : TE wie 9 : 1, bei einer Antitoxinmenge von 450 JE, von 150—250 fachen Diphtherieimmunseren.

Am 26. März und 14. April 1904 wurden nachfolgende Gemenge hergestellt:

1) Mischung IV aus 450 JE des in der 1. Versuchsreihe verwendeten 150 fachen Serums α und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 25,5 ccm.
2) Mischung V aus 450 JE des 150 fachen Serums β und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 25,5 ccm.
3) Mischung VI aus 450 JE eines 200 fachen Serums α und 50 L_+-Dosen des Toxines M in 25 ccm.
4) Mischung VII aus 450 JE eines 250 fachen Serums α und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 24,5 ccm.

Tabelle III.

No.	Mischung	Menge der Mischung	Toxin	Gewicht d. Versuchsthiere g	Resultat der Prüfung
1	IV.	0,1275	L_+ Dosis des Toxins B	250	Bleibt glatt.
2	IV.	0,0841	do.	250	Dito.
3	IV.	0,0637	do.	250	Hartes Infiltrat, das sich resorbirt. nach 8 Wochen tritt leichte Lähmung ein.
4	V.	0,064	do.	250	Kleines Infiltrat, das sich nach einigen Tagen resorbirt.
5	VI.	0,084	do.	250	Bleibt glatt.
6	VI.	0,064	do.	250	Grosses Infiltrat, das sich ohne Nekrose resorbirt.
7	VII.	0,084	do.	250	Bleibt glatt.
8	VII.	0,064	do.	250	Infiltrat, das in einen Strang übergeht.

Die Lösungen wurden sofort der Prüfung unterzogen.

Die aus den Gemengen auf Grund der Mischungsverhältnisse berechneten Grenzwerthe für die einer Immunitätseinheit oder einer L_+-Dosis entsprechenden Mengen müssten betragen:

für Mischung IV und V . . . 0,0637 cm
„ „ VI . . . . . 0,0625 „
„ „ VII . . . . . 0,061 „

Die durch die Versuche ermittelten Grenzwerthe zeigen in der That eine genügend gute Uebereinstimmung mit den geforderten Zahlen, wie aus nachfolgender Tabelle hervorgeht:

Tabelle IV.

No.	Werthigkeit des verwendeten Antitoxins	Mischung	Berechnete freie Antitoxinmenge der Mischung	Gefundene freie Antitoxinmenge der Mischung
1	150 f. Ser. α	IV	400	nahezu 400
2	150 f. Ser. β	V	400	do.
3	200 f. Ser. α	VI	400	ca. 390
4	250 f. Ser. α	VII	400	ca. 382

3. Versuchsreihe.

Mehrfach übercompensirte Gemenge: Verhältniss von JE : TE wie 10 : 1, bei einer Antitoxinmenge von 400—500 JE von 300 und 400 fachen Immunseren.

Mischungen vom 20. April 1904. Dieselben waren folgendermaassen zusammengesetzt:

1) Mischung VIII bestand aus 500 JE des 300 fachen Serums β und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 24,15 ccm.
2) Mischung IX bestand aus 500 JE des 400 fachen Serums β und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 23,75 ccm.

Tabelle V.

No.	Mischung	Menge der Mischung in ccm	Toxin	Gewicht des Versuchsthieres in g	Resultat der Prüfung
1	VIII	0,11	L_+ Dosis des Toxins B	260	Bleibt glatt.
2	VIII	0,1	do.	260	do.
3	VIII	0,097	do.	250	Grosses Infiltrat, das sich demarkirt und resorbirt; nach 3 Wochen Lähmung.
4	VIII	0,094	do.	250	Toxintod am 2. Tage.
5	VIII	0,064	do.	240	do.
6	IX	0,064	do.	240	Infiltrat, das sich resorbirt
7	X	0,094	do.	250	Grosses Infiltrat mit nachfolgender Nekrose.
8	X	0,064	do.	240	Tod am 2. Tage
9	XI	0,11	do.	260	Bleibt glatt.
10	XI	0,10	do.	250	Grosses Infiltrat mit nachfolgender Nekrose.
11	XI	0,094	do.	260	Toxintod am 2. Tage.
12	XI	0,064	do.	240	do.

Die aus den Gemengen auf Grund der Mischungsverhältnisse berechneten Grenzwerthe für die einer Immunitätseinheit oder einer L+-Dosis entsprechenden Mengen würden sich stellen		Die gefundenen Werthe betragen dagegen
für Mischung VIII	0,053 ccm	0,097—0,1 ccm
" " IX	0,052 "	0,064 ccm
" " X	0,052 "	höher als 0,094 ccm
" " XI	0,0671 "	" " 0,1 ccm

3) Mischung X bestand aus 500 JE des 400 fachen Serums γ und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 23,75 ccm.

4) Mischung XI bestand aus 400 JE des 400 fachen Serums δ und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 23,5 ccm.

Die Prüfung der Mischungen erfolgte sofort nach ihrer Herstellung. Es ergeben sich somit Werthe, wie sie aus nachstehender Tabelle ersichtlich sind.

Tabelle VI.

No.	Werthigkeit des verwendeten Antitoxins	Nummer der Mischung	Berechnete freie Antitoxinmenge der Mischung	Gefundene freie Antitoxinmenge der Mischung
1	300 f. Serum β	VIII	450	237
2	400 f. Serum β	IX	450	371
3	400 f. Serum γ	X	450	weniger als 252
4	400 f. Serum δ	XI	350	235

4. Versuchsreihe.

Mehrfach übercompensirte Gemenge: Verhältniss von JE : TE wie 10 : 1 bei einer Antitoxinmenge von 500 JE von 150-, 550-, 1200- und 1300fachen Immunseren.

Mischungen vom 31. Mai 1904:

1) Mischung XII bestand aus 500 JE des 150fachen Serums ε und 50 L_+Dosen des Toxins M in 25,8 ccm.

2) Mischung XIII bestand aus 500 JE des 550fachen Serums α und 50 L_+Dosen des Toxins M in 23,4 ccm.

3) Mischung XIV bestand aus 500 JE eines 1200fachen Serums α und 50 L_+Dosen des Toxins M in 22,92 ccm.

4) Mischung XV bestand aus 400 JE eines 1300fachen Serums α und 50 L_+Dosen des Toxins M in 22,88 ccm.

Neben diesen 4 Gemengen wurden gleichzeitig 4 andere angelegt, welche die gleiche Zusammensetzung hatten, wie die eben beschriebenen mit dem Unterschiede, dass vor dem Toxinzusatz dem Antitoxin aus später zu erörternden Gründen je 5 ccm Glycerin zugesetzt worden waren, sodass sich die Mischungen folgendermaassen darstellen:

5) Mischung XIIa enthielt 500 JE des 150fachen Serums ε, 5 ccm Glycerin und 50 L_+Dosen des Toxins M in 30,8 ccm.

6) Mischung XIIIa: 500 JE des 550fachen Serums α, 5 ccm Glycerin und 50 L_+Dosen des Toxins M in 28,4 ccm.

7) Mischung XIVa: 500 JE des 1200fachen Serums α, 5 ccm Glycerin und 50 L_+Dosen des Toxins M in 27,92 ccm.

8) Mischung XVa: 500 JE des 1300fachen Serums α, 5 ccm Glycerin und 50 L_+Dosen des Toxins M in 27,88 ccm.

Die Prüfung aller Mischungen erfolgte kurze Zeit nach ihrer Herstellung und ergab folgendes:

Tabelle VII.

No.	Nummer der Mischung	Menge der Mischung	Toxin	Gewicht d. Versuchsthieres g	Resultat der Prüfung
1	XII	0,055	L+ Dosis des Toxins B	260	Bleibt glatt.
2	XIIa	0,066	Dito.	250	Strang, dann glatt.
3	XIII	0,1	Dito.	250	Am 2. Tage Toxintod.
4	XIIIa	0,1	Dito.	250	Dito.
5	XIV	0,1	Dito.	260	Bleibt glatt.
6	XIVa	0,1	Dito.	250	Grosses Infiltrat, das sich demarkirt und nach mehreren Tagen ohne Nekrose resorbirt.
7	XV	0,1	Dito.	250	Infiltrat, das nach einigen Tagen ohne Nekrose resorbirt wird.
8	XVa	0,1	Dito.	250	Am 2. Tage typischer Toxintod.

Tabelle VIII.

Auf Grund der Berechnung würde einer L+ Dosis entsprechen		Aus den Versuchen gefundene Werthe
In Mischung XII	0,057 ccm	0,055 ccm
„ „ XIIa	0,068 „	0,066 „
„ „ XIII	0,052 „	mehr als 0,1 „
„ „ XIIIa	0,063 „	„ „ 0,1 „
„ „ XIV	0,051 „	ca. 0,1 „
„ „ XIVa	0,062 „	0,1 „
„ „ XV	0,051 „	0,1 „
„ „ XVa	0,062 „	mehr als 0,1 „

Es würden sich somit folgende Zahlenreihen für den Antitoxingehalt der Mischungen ergeben:

Tabelle IX.

No.	Werthigkeit des verwendeten Antitoxins	Mischung	Berechnete freie Antitoxinmenge	Gefundene freie Antitoxinmenge
1	150 f. Serum ε	XII u. XIIa	450	469—466
2	550 f. „ α	XIII u. XIIIa	450	weniger als 234
3	1200 f. „ α	XIV u. XIVa	450	ca. 279
4	1300 f. „ α	XV u. XVa	450	229

5. Versuchsreihe.

Mehrfach übercompensirte Gemenge: Verhältniss von JE : TE wie 10 : 1 bei einer Antitoxinmenge von ca. 1200 JE von 150-, 550-, 1200fachen Immunseren.

Mischungen vom 7. Juni 1904:

1) Mischung XVI enthält 1125 JE des 150fachen Serums δ und 120 L_+Dosen des Toxins M in 61,5 ccm.
2) Mischung XVII 1200 JE des 550fachen Serums α und 120 L_+ Dosen des Toxins M in 61,5 ccm.
3) Mischung XVIII 1200 JE des 1200fachen Serums α und 120 L_+Dosen des Toxins M in 61,5 ccm.

Die Auswerthung der Mischungen kurz nach ihrer Herstellung ergab:

Tabelle X.

No.	Mischung	Menge der Mischung	Toxin	Gewicht d. Versuchsthieres g	Resultat der Prüfung
1	XVI	0,06	L_+ Dosis des Toxins B	260	Infiltrat, das sich unter Gewichtsverlust demarkirt.
2	XVI	0,06	Dito.	260	Infiltrat, später Nekrose, Tod nach 10 Tagen.
3	XVII	0,095	Dito.	250	Toxintod am 2. Tage.
4	XVII	0,1	Dito.	250	Grosses Infiltrat, das sich demarkirt und Tod am 9. Tage.
5	XVIII	0,095	Dito.	250	Toxintod am 3. Tage.
6	XVIII	0,1	Dito.	260	Infiltrat, das in Nekrose übergeht.

Es lassen sich daher nach der Mischung folgende Antitoxinwerthe feststellen:

Tabelle XI.

No.	Werthigkeit des verwendeten Antitoxins	Mischung	Berechnete freie Antitoxinmenge	Gefundene freie Antitoxinmenge
1	150 f. Serum δ	XVI	ca. 1005	etwas weniger als 1025
2	550 f. „ α	XVII	ca. 1080	weniger als 615
3	1200 f. „ α	XVIII	ca. 1080	ca. 615

6. Versuchsreihe.

Mehrfach übercompensirte Gemenge: Das Verhältniss von JE : TE wie 10 : 1 bei einer Antitoxinmenge von 150 JE eines 150-, 400-, 550- und 1000fachen Serums.

Gemenge vom 5. Juli 1904:

1) Mischung XIX bestand aus 150 JE des 150fachen Serums γ + 15 L_+Dosen des Toxins M in 9,7 ccm.
2) Mischung XX 150 JE des 400fachen Serums ε + 15 L_+Dosen des Toxins M in 9,7 ccm.

3) Mischung XXI 150 JE des 550fachen Serums α + 15 L_+Dosen des Toxins M in 9,7 ccm.
4) Mischung XXII 150 JE des 1000fachen Serums α + 15 L_+Dosen des Toxins M in 9,7 ccm.
5) Mischung XXIII 150 JE des 1000fachen Serums β + 15 L_+Dosen des Toxins M in 9,7 ccm.

Die Prüfung ergab unmittelbar nach Zusammenstellung der Proben nachfolgende Verhältnisse:

Tabelle XII.

No.	Mischung	Menge der Mischung	Toxin	Gewicht d. Versuchsthieres g	Resultat der Prüfung
1	XIX	0,074	L_+ Dosis des Toxins B	250	Kleines Infiltrat, das sich rasch resorbirt.
2	XX	0,11	Dito.	240	Grosses Infiltrat mit Nekrose. Tod am 10. Tage.
3	XX	0,14	Dito.	250	Bleibt glatt.
4	XXI	0,11	Dito.	240	Toxintod am 2. Tage.
5	XXI	0,14	Dito.	250	Infiltrat, das sich resorbirt.
6	XXII	0,11	Dito.	240	Toxintod am 2. Tage.
7	XXII	0,14	Dito.	250	Mittelgrosses Infiltrat, das sich resorbirt.
8	XXIII	0,11	Dito.	240	Am 2. Tage Toxintod.
9	XXIII	0,14	Dito.	250	Infiltrat, das sich resorbirt.

Die dieser Versuchsreihe zu entnehmenden Zahlen würden sich somit darstellen lassen wie folgt:

Tabelle XIII.

No.	Werthigkeit des verwendeten Antitoxins	Mischung	Berechnete freie Antitoxinmenge	Gefundene freie Antitoxinmenge
1	150 f. Serum γ	XIX	135 JE	131
2	400 f. „ ε	XX	135	ca. 80
3	550 f. „ α	XXI	135	„ 70
4	1000 f. „ α	XXII	135	„ 70
5	1000 f. „ β	XXIII	135	„ 70

In nachfolgender Uebersichtstabelle finden sich die in den 6 Versuchsreihen gewonnenen Zahlen entsprechend der Werthigkeit und der Menge des verwendeten Antitoxins zusammengestellt.

Die Versuche bieten in verschiedener Richtung ein Interesse. Ueberblickt man die zuletzt angeführte Tabelle, so ist vor Allem auffallend, dass Sera, die sich bei ihrer Auswerthung als rund 150-fach, 200 fach und 250 fach erwiesen haben, bei der Reaction mit einem und demselben Toxin ein vollkommen differentes Verhalten aufweisen gegenüber Immunseren höherer Werthigkeit. Die erstgenannten Immunsera, insbesondere die 150 fachen zeigten bei fractionirtem Toxin-

Tabelle XIV.

No.	Verwendetes Antitoxin	No. des Gemenges	Das Gemenge enthält JE	Das Gemenge enthält L+-Dosen	Gesammtvolumen in ccm	Wiedergefundene Antitoxin-Einheiten	Verlust an Antitoxineinh. in absoluter Menge	Verlust an Antitoxineinh. In pCt. der berechneten freien Antitoxinmenge	Verlust an Antitoxineinh. In pCt. d. gesammten verwendeten Antitoxinmenge
1	150 f. Ser. γ	XIX	150	15	9,7	131	—	—	—
2	150 f. „ α	IV	450	50	25,5	nahezu 400	—	—	—
3	150 f. „ β	V	450	50	25,5	nahezu 400	—	—	—
4	150 f. „ α	I	450	222	103,0	mehr als 206	—	—	—
5	150 f. „ ε	XII	500	50	25,8	469	—	—	—
6	150 f. „ ε	XIIa	500	50	30,8	466	—	—	—
7	150 f. „ δ	XVI	1125	120	61,8	ca. 1025	—	—	—
8	200 f. „ α	VI	450	50	25	ca. 390	10	2,5	2,8
9	250 f. „ α	VII	450	50	24,5	ca. 382	18	4,5	4
10	300 f. „ β	VIII	500	50	24,15	237	213	47,33	42,6
11	300 f. „ α	II	495	222	101,65	weniger als 25	mehr als 248	ca. 90,84	50,10
12	400 f. „ ε	XX	150	15	9,7	ca. 80	ca. 55	ca. 40,74	36,66
13	400 f. „ δ	XI	400	50	23,5	235	115	32,85	28,75
14	400 f. „ α	III	400	222	101	weniger als 25	mehr als 153	mehr als 85,93	38,25
15	400 f. „ β	IX	500	50	23,75	371	79	17,55	15,8
16	400 f. „ γ	X	500	50	23,75	weniger als 252	mehr als 198	mehr als 44	39,6
17	550 f. „ α	XXI	150	15	9,7	ca. 70	ca. 65	ca. 48,14	c. 43,33
18	550 f. „ α	XIII	500	50	23,4	weniger als 234	mehr als 216	mehr als 48	43,2
19	550 f. „ α	XVII	1200	120	61,5	weniger als 615	mehr als 465	mehr als 43	38,75
20	1000 f. „ α	XXII	150	15	9,7	ca. 70	ca. 65	ca. 48,14	43,33
21	1000 f. „ β	XXIII	150	15	9,7	ca. 70	ca. 65	ca. 48,14	43,33
22	1200 f. „ α	XIV	500	50	22,92	ca. 279	171	38	32,2
23	1200 f. „ α	XVIII	1200	120	61,5	ca. 615	ca. 465	ca. 43	c. 38,75
24	1300 f. „ α	XV	500	50	22,88	229	221	49,1	44,2

zusatz und zwar, soweit bisher hervorgeht, ohne Rücksicht auf die absolute Menge des verwendeten Antitoxins — die in den Versuchen angewendeten Antitoxinmengen schwanken zwischen 150 und 1125 — und auch anscheinend unabhängig von dem relativen Verhältniss Toxin: Antitoxin ausschliesslich nur jenen Verlust an Immunitätseinheiten, wie er entsprechend der Menge der zugesetzten L_+-Dosen erwartet werden konnte. Wir nennen solche Antitoxine toxostabil. Man ersieht aus den Protokollen, dass — soweit die Auswerthungsmethode dies überhaupt zulässt — ausnahmslos nahezu die volle Anzahl der nach der Berechnung als frei zu erwartenden Immunitätseinheiten nachzuweisen war. Dabei ist hervorzuheben, dass die Absättigung beinahe unmittelbar nach dem Toxinzusatz die gleiche war, wie nach mehrtägigem Stehen der Gemenge bei Bruttemperatur und dass sie sich auch nicht änderte, wenn die Mischungen, wie das in eigens angestellten Versuchen beobachtet

worden war, noch nachträglich wochenlang bei Zimmertemperatur belassen worden waren.

Die Thatsache der raschen Absättigung, wie sie sich aus unseren Versuchen ergiebt, steht in Uebereinstimmung mit den früheren Annahmen Ehrlich's, dass die Vereinigung von Diphtherietoxin und Antitoxin sehr schnell verläuft; Ehrlich's Schüler nehmen dagegen neuerdings einen anderen Standpunkt ein, welcher der Auffassung von Arrhenius-Madsen, Gruber und von Pirquet, dass Toxin und Antitoxin miteinander nach Art von Stoffen mit schwachen gegenseitigen Affinitäten reagiren, näher kommt. v. Dungern schliesst aus seinen letzten Versuchen, dass die feste Bindung zwischen Antitoxin und den weniger aviden Bestandtheilen des Diphtheriegiftes nicht sofort, sondern allmälig zu Stande kommt und Morgenroth gelangt aus anderweitigen Versuchen ebenfalls zu dem Schlusse, dass die Bindung von Toxin und Antitoxin einen langsamen Verlauf nimmt.

Ob gewisse Versuchsbedingungen (Concentrationsverhältnisse) in unseren Versuchen den raschen Reactionsverlauf herbeigeführt haben, erscheint fraglich, da die schnelle Vereinigung beider reagirender Componenten regelmässig kurz nach Herstellung der Gemenge zu beobachten war.

Die Beobachtung toxostabiler Antitoxine scheint deswegen bemerkenswerth, weil sie zeigt, dass auch bei fractionirtem Zusatze von Toxin zu Antitoxin die Vereinigung derart erfolgt, wie wenn die gleiche Toxinmenge auf einmal in Action träte. Die Absättigung eines derartigen Antitoxins durch allmälig ansteigende Toxindosen wird dann durch eine Gerade repräsentirt, welche das Verhältnis der frei nachweisbaren Antitoxineinheiten zur reagirenden Toxinmenge angiebt, sofern die Toxin- und Antitoxinmengen als Abscisse und Ordinate verzeichnet werden. Die Versuche mit den Mischungen I (Versuchsreihe 1) und IV (Versuchsreihe 2) ergeben auf diese Weise Punkte einer Geraden.

Vor zwei Jahren hatte Danysz (16) die Beobachtung gemacht, dass in Ricin- Antiricin-, Diphtherietoxin- Antitoxingemengen der L_+-Werth mit einem kleinen Giftzusatz schneller zu erreichen ist, wenn zur Immunitätseinheit in zwei zeitig getrennten Portionen das Gift zugesetzt wird, als wenn die Absättigung auf einmal erfolgt.

v. Dungern (4) hat neuerdings dieses Phänomen in grösseren Versuchsreihen für Diphtherietoxin- Antitoxingemische bestätigt gefunden und Sachs (5) hat in jüngster Zeit für eine grosse Reihe von Giften, so für das Tetanolysin, Staphylolysin, Arachnolysin und für Lab und deren Gegenkörper ähnliche Verhältnisse feststellen können. Eine einzige bisher beobachtete Ausnahme bot dem letzteren Autor (16a) das Cobragift, bei dem es gleichgültig ist, ob der Zusatz des Giftes zu dem Antivenin auf einmal oder in Absätzen erfolgt, vorausgesetzt, dass die Toxicitätsbestimmung der Gemische mit einem reichlichen Lecithinzusatz geschieht. Unsere Befunde über toxostabile Sera schliessen sich zunächst dem Verhalten des Antivenins an und zeigen, dass es wohl gelingen kann auch mit einem Diphtherietoxin, das nach seiner Constitutionsbestimmung auf Grund der Annahme Ehrlich's Toxoide und Toxone ent-

hält, Antitoxin proportional dem zugesetzten Toxin abzusättigen. In welcher Weise die Deutung des Phänomens von Danysz, welches von den vorhergenannten für die Erforschung der complexen Constitution verschiedener Gifte herangezogen war, durch vorliegende Thatsachen beeinflusst wird, muss hier vorläufig zum mindestens offen bleiben.

Denn es muss betont werden, dass sowohl die Versuche von Danysz, wie jene von Dungerns mit geringen Toxin- Antitoxindosen angestellt sind, welche sich innerhalb einer L_+-Dosis und einer Immunitätseinheit — demgemäss also stets in der Grenzzone (Toxon-Toxinzone) der beginnenden Giftwirkung — bewegen, während in unseren Versuchen relativ grosse Mengen beider Stoffe in Action traten, stets aber derart, dass Ueberserumgemische resultirten.

Es ist wohl möglich, dass dadurch der Ausfall der Versuche in unserem Falle modificirt wurde und wir beabsichtigen daher mit toxostabilen Seren den Versuch von Danysz zu wiederholen.

Die mit dem 200- und 250 fachen Serum hergestellten Gemische lassen geringe Verluste an Antitoxineinheiten erkennen, doch scheinen dieselben immer noch in den Rahmen der Versuchsfehler zu fallen, so dass auch diese beiden Sera wahrscheinlich als toxostabil anzusprechen wären.

Ein durchaus verschiedenes Bild zeigt sich bei Betrachtung der Gemenge, welchen höherwerthige Sera als die bisherigen zu Grunde liegen. Man findet hier, dass das gleiche Toxin unter den gleichen Verhältnissen auf das Antitoxin derart einzuwirken vermag, dass hier ein grosser Bruchtheil des Antitoxingehaltes nicht mehr nachgewiesen werden kann. Wir nennen solche Immunsera, bei denen unter den gegebenen Bedingungen nach fractionirtem Toxinzusatz weniger Antitoxin nachgewiesen werden kann, als der zugesetzten Toxinmenge entspricht, toxolabile Immunsera.

Ein Blick auf die Tabelle lehrt, dass der Verlust an Antitoxin ein ganz bedeutender ist. Derselbe schwankt in unseren Fällen von 15,8 pCt. bis zu 50,1 pCt., wobei jedoch in der Mehrzahl der Mischungen der Verlust ca. 40 pCt. des gesammten Antitoxingehaltes beträgt. Die Grösse des Verlustes steigert sich im Allgemeinen nicht bei Anwendung höherwerthiger Sera, denn sie ist in den meisten Fällen nahezu gleich gross und, wie die Versuchsreihen 4, 5 und 6 zeigen, unabhängig davon, ob ein 550-, 1000-, 1200- oder 1300faches Serum zur Anwendung kommt. Es lässt sich, soweit die bisherigen Versuche darthun, auch keine Abhängigkeit des procentualen Verlustes von der absoluten Menge der reagirenden Componenten oder deren relativem Verhältniss zu einander nachweisen. Ein Vergleich der Mischungen III und XVIII (Tabelle XIV), in denen das eine Mal 400 JE gegenüber 222 L_+, das andere Mal 1200 JE gegenüber 120 L_+ reagiren, zeigt, dass in beiden Fällen nahezu der gleiche Procentsatz des gesammten Antitoxins dem Nachweise entgangen ist. Die Absättigung eines derartigen toxolabilen Serums wird dann nicht mehr durch eine Gerade dargestellt werden können, sondern verläuft in Form einer Curve.

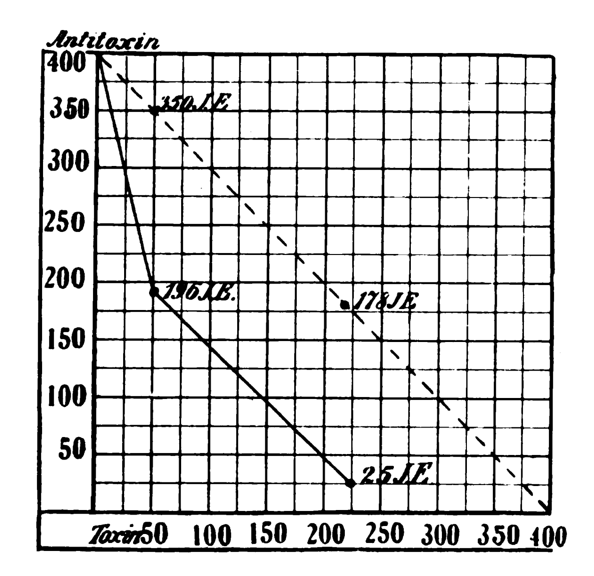
Aus dem angeführten Coordinatensystem ist die Abweichung von der sich als Gerade darstellenden Absättigungslinie toxostabiler Antitoxine zu ersehen, welche bei Absättigung toxolabiler Sera eintritt.

Die Zahlen sind der Absättigung des 400fachen Immunserums «

entnommen, welchem in dem einen Falle 50, im anderen 222 L_+Dosen zugesetzt worden waren.

Die als frei gefundene Antitoxinmenge betrug nach Zusatz von 50 L_+Dosen 196 JE statt der zu erwartenden 350, nach Zusatz von 222 L_+Dosen statt 178 JE weniger als 25. —[1])

Die bei den toxolabilen Diphtherieimmunseren erhobenen Befunde drängen zu einem Vergleich mit dem früher erwähnten Phänomen von Danysz (16) und dem von v. Dungern (4) beigebrachten reichen Zahlenmateriale, aus



dem sich ebenfalls ergiebt, dass bereits auf Zusatz relativ geringer Giftmengen ein grosser Theil des Antitoxins dem Nachweise entzogen bleibt.

Das Maximum der Antitoxinwegnahme wird bei v. Dungern bereits durch ein Drittel der L_0Dosis erreicht; während jedoch in unseren Versuchen ein Zusatz des Toxins, der $^1/_{10}$ des Antitoxingehaltes beträgt, schon den gleichen Verlust herbeiführt, wie die Toxinmenge, welche der Hälfte des gesammten Antitoxingehaltes gleichkommt, ist dies bei den Versuchen v. Dungern's nicht der Fall. Denn es nimmt bei seinen Versuchen ein Zusatz von 0,2 ccm Gift soviel Antitoxin weg, als sonst die Wirkung von 0,19 ccm Gift zu neutralisiren vermag und eine dreimal so grosse Giftmenge (0,6 = L_0) setzt die L_+Dose nur um 0,11 ccm herab. Es muss auch hier vorläufig offen bleiben, ob die beiden Versuchsanordnungen den sich derart darstellenden Unterschied genügend begründen oder ob es sich in beiden Fällen (bei dem von Danysz und von v. Dungern einerseits und bei den von uns andererseits) beobachteten Antitoxinverlusten um durchaus verschieden zu deutende Phänomene handelt. Einen in jeder Beziehung günstigeren Vergleich dagegen bieten die ausgedehnten

1) Anm. während der Correctur: Durch Ausführung vollständigerer Versuchsreihen konnte weiterhin eine grössere Zahl von Punkten festgestellt werden, deren Eintragung in das Koordinatensystem eine regelmässige Kurve ergibt, welche den rasch zunehmenden Abfall der freien Antitoxinmenge bei wachsendem Toxinzusatze schön illustrirt.



Untersuchungsreihen von Grassberger und Schattenfroh (9), welche die Beziehungen zwischen Gift und Gegengift an dem Toxin und Antitoxin des von ihnen studirten Rauschbrandbacillus erforscht haben. Aus den ähnlich wie von uns angestellten Versuchen mit Ueberserumgemischen lässt sich entnehmen, dass auch da ganz bedeutende Abweichungen von der zu erwartenden freien Antitoxinmenge eingetreten sind. So stellt sich in einem Versuche (Versuch XXIII Ueberserumgemisch „Isch"), in dem eine ca. vierfache Antitoxinmenge gegenüber der einfachen Toxinmenge reagirte, nach 24 stündigem Lagern der Verlust auf ca. 80 pCt. der berechneten freien und auf ca. 58 pCt. der gesammten verwendeten Antitoxinmenge, in einem anderen Versuche (Versuch XXX, Ueberserumgemisch „Ischl"), in welchem das Verhältniss Toxin-Antitoxin ein analoges war, der Verlust bei sofortiger Titration auf 23,3 pCt. der zu erwartenden freien, resp. 17 pCt. der gesammten Antitoxinmenge und eine Stunde später, auf 62 pCt. der als frei berechneten, resp. 45 pCt. der gesammten Antitoxinmenge. In einem dritten Versuche (Versuch XXXIII), in dem ein zehnfaches Ueberserumgemisch vorlag, war etwas weniger als die Hälfte der gesammten Antitoxinmenge verloren gegangen. Man ersieht, dass die Verluste den von uns beobachteten nahe stehen, wenn auch der Dauer der gegenseitigen Einwirkung bei der Reaction von Rauschbrandtoxin und -Antitoxin eine grössere Rolle zuzukommen scheint, als nach unseren Versuchen bei der Verbindung von Diphtherietoxin und -Antitoxin in Ueberserumgemischen. Es hat sich nämlich in nahezu allen Versuchen mit toxolabilen Seren, ähnlich wie bei den toxostabilen, gezeigt, dass der Reactionsverlauf ein sehr rascher ist und dass der in den ersten Stunden nach Herstellung der Mischung eingetretene Antitoxinverlust sich auch nach 3 wöchentlichem Stehen bei Zimmertemperatur nicht wesentlich ändert. (Siehe Versuch mit Mischung XXIX.)

Die Thatsache, dass alle angeführten Versuche mit Zuhilfenahme eines und desselben Toxins (Tox. M.) durchgeführt worden sind, lässt die angestellten Beobachtungen noch in anderer Hinsicht beachtenswerth erscheinen. Ueberblickt man die einzelnen Versuchsreihen, so findet man, dass völlig unabhängig von der Zahl der Immunitätseinheiten und von der Concentration, in welcher das Toxin auf das Antitoxin zur Wirkung kommt, das gleiche Toxin ein Mal nur die „äquivalente" Menge Antitoxin abzusättigen im Stande ist, das andere Mal unter den gleichen Bedingungen eine ungleich grössere Anzahl von Immunitätseinheiten. Es kann sonach die gleiche Anzahl Immunitätseinheiten verschiedener Immunsera vollständig verschiedenwerthige Mischungen ergeben. Man wird wohl hier zu dem zwingenden Schlusse gedrängt, dass einzig und allein die verschiedenartige Beschaffenheit des Immunserums die Ursache dieses Verhaltens sein kann, dass eben die toxostabilen und die toxolabilen Sera in ihrem Gefüge anders zusammengesetzt sind und dass dieser verschiedenartige Aufbau erst bei der Einwirkung des Toxins auf das überschüssige Immunserum zur auffälligen Geltung kommt. Es würde somit hier zum ersten Male der Beweis geliefert, dass nicht alle durch ein und dasselbe Toxin hergestellten Immunsera in qualitativer Hinsicht einander gleich sind, sondern dass bedeutende Unterschiede in ihrem Bau bei

sonst gleichen specifischen Eigenschaften bestehen können. Es ist ja schon aus unseren Versuchen ersichtlich, dass, wiewohl die meisten toxolabilen Sera bedeutende Verluste aufweisen, darunter auch hochwerthige Sera sich befinden (so das 400 fache Ser. γ des Versuches IX), die relativ geringe Verluste erlitten haben. Es steht demnach nichts im Wege anzunehmen, dass auch hochwerthige Sera sich als völlig toxostabil erweisen, Uebergänge zwischen den beiden extremen Typen vorkommen können. Trotzdem drängt sich die Annahme auf, dass das Phänomen der Toxolabilität mit der Bildung hochwerthiger Immunsera in innigem Zusammenhang steht. Die Thatsache, dass es uns bisher nicht gelungen ist, unter den minderwerthigen Seren toxolabile aufzufinden, mag da bei der relativ geringen Anzahl (7) der von uns verwendeten minderwerthigen Immunsera weniger ins Gewicht fallen, als vielmehr die eingangs erwähnte Beobachtung Paltauf's des raschen Rückganges hochwerthiger Sera kurz nach dem Aderlasse und der geringen Haltbarkeit derselben im Vergleich zu den minderwerthigen Seren.

In welcher Weise im Thierkörper die Bildung hochwerthiger Sera vor sich geht, ist uns ebenso dunkel, wie die Bildung der Immunsera überhaupt und es ist demnach bisher unmöglich, eine exacte Vorstellung darüber zu entwickeln, worin der Unterschied zwischen einem hoch- und minderwerthigen Serum besteht. Die vorliegenden Versuche lassen eine Deutung in dem Sinne als möglich erscheinen, dass der Unterschied nicht nur ein quantitativer, sondern vielmehr auch ein qualitativer sei. Der Umstand, dass mit Zunahme der Werthigkeit keineswegs die Toxolabilität sich steigert, sondern innerhalb gewisser Grenzen — so zwischen 400 fachen bis 1300 fachen Immunseren — nur relativ kleinen Schwankungen ausgesetzt ist, würde dann dafür sprechen, dass die Ursache der Erscheinung nicht in dem giftneutralisirenden Antheil des wirksamen Körpers zu suchen wäre, sondern in irgend einem anderen Bestandtheile, der bei der Bildung hochwerthiger Antitoxine im Immunserum mitentsteht, gleichgiltig ob im Zusammenhange mit dem giftbindenden Bestandtheil oder als Körper sui generis. Dieser Complex würde durch die Anlagerung des Toxins an das Antitoxin derart beeinflusst werden, dass er das Entstehen einer Art Polymerisation oder einer andersartigen Umlagerung, durch welche giftbindende Gruppen unwirksam werden, begünstigt. Bei den bisher vielfach noch dürftigen Kenntnissen, die wir von der Gesetzmässigkeit gegenseitiger Einwirkung colloidaler Stoffe aufeinander besitzen, wäre es nicht ausgeschlossen, dass die beobachtete Toxolabilität unter den gegebenen Verhältnissen nur der Ausdruck einer eigenartigen Complexbildung wäre.

Dass durch die Anlagerung eines colloiden Complexes an einen anderen bedeutende Veränderungen in einem der beiden entstehen können, welche das chemische und biologische Verhalten völlig ändern, geht unter Andern eclatant aus einem Befunde von Landsteiner und Jagić (17) hervor, demgemäss die colloidale Kieselsäure durch Combination mit activem Serum hämolytische Wirkung erlangen kann. Auch die bei den Niederschlägen präcipitirender Immunsera eintretende allmähliche Veränderung in dem Sinne, dass die anfänglich löslichen Niederschläge unlöslich

werden — eine Beobachtung v. Dungern's (18), die nach den Erfahrungen des einen von uns (Pick) bestätigt werden kann — wäre hier anzuführen. Nicht minder, wie der für die Toxin-Antitoxinbindung angestellte Vergleich von Nernst (17), dem zufolge nach Adsorption des Farbstoffs seitens der Faser der erstere eine Umwandlung erfährt, durch die er unlöslich wird.

Es wäre ungemein naheliegend, die angeführten Versuche in der Weise zu deuten, dass es sich um Verbindungen (Molekularverbindungen) von Toxin und Antitoxin in variablen Proportionen handelt, wie dies Bordet und Gruber annehmen, und dem Gesetz der „constanten Proportionen" nur eine beschränkte Giltigkeit einzuräumen. Wie wir später bei Betrachtung neutraler Gemische toxolabiler Sera sehen werden, scheint jedoch hier das Gesetz seine volle Giltigkeit zu besitzen und wir wären daher geneigt, die Abweichung in den Ueberserumgemischen als eine nur scheinbare anzusehen, herbeigeführt durch eine secundäre Umlagerung.

Die Erscheinung, dass die gleiche Anzahl L_{+}-Dosen eines und desselben Toxins sich bei fractionirtem Zusatz unter sonst gleichen Bedingungen ganz verschieden verhalten kann, dürfte wenigstens für unsere Versuche kaum in der Annahme einer grösseren Zahl von Giftcomponenten mit bindenden Gruppen verschiedener Avidität ihre Erklärung finden können, da ja stets ein und dasselbe Gift benutzt worden war, das gleichzeitig und nebeneinander in dem einen Falle äquivalente Mengen Antitoxins neutralisirte, im anderen dagegen viel mehr Antitoxin zu binden im Stande war. Es hätte gewissermassen in dem einen Fall als einheitliches Gift wirken müssen, in dem andern als complexes, eine Vorstellung, die anzunehmen vorläufig kein Grund vorliegt. Es sprach auch gegen eine solche Annahme die in einzelnen ad hoc angestellten Versuchen nachgewiesene volle Uebereinstimmung der gefundenen Werthe, gleichgültig mit welchem der beiden von einander in der Constitution verschiedenen Gifte (M und B) die Titration stattfand, und sie läßt es vielmehr nicht unmöglich erscheinen, die entgegengesetzten Untersuchungs-Resultate der einzelnen Autoren durch die verschiedene Natur des jeweilig verwendeten Antitoxins zu erklären.

Es lehrt gerade das scheinbar differente Verhalten des Toxins, welch' grosse Vorsicht die Deutung derartiger Phänomene für die Constitution complicirter colloider Körper erheischt[1]).

B. Versuche über Beeinflussung der Toxolabilität.

a) Einfluss des erhitzten Toxins.

Es lag uns zunächst daran sicherzustellen, ob die Erscheinung der Toxolabilität thatsächlich durch das Toxin und nicht etwa durch andere der Bouillon beigemengte Bestandtheile hervorgerufen wird. Zu diesem Behufe wurden mit dem in der ersten Versuchsreihe verwendeten

1) Vor Kurzem konnte Biltz (19) an dem Beispiele der Einwirkung arseniger Säure auf frisch gefälltes Eisenhydroxyd zeigen, „dass auch für ein unzweifelhaft einheitliches anorganisches Gift die für die Toxin-Antitoxinverbindung charakteristische Ungleichheit besteht."



400 fachen Serum α am 15. Februar 1904 folgende 2 Mischungen hergestellt:

1. Mischung XXV enthielt 400 JE und 50 L_+-Dosen des Toxins M in 23,5 ccm.
2. Mischung XXVI als Controlmischung enthielt 400 JE und die gleiche Menge Toxin wie bei 1), das jedoch 5 Minuten lang unmittelbar vor dem Zusatz gekocht worden war. Das Gesammtvolumen betrug ebenfalls 23,5 ccm.

Die Prüfung beider Gemenge erfolgte unmittelbar nach ihrer Herstellung und ergab:

Tabelle XV.

No.	Nummer der Mischung	Menge d. Mischung cm	Toxin	Gewicht d. Versuchsthieres g	Resultat der Prüfung
1	XXV	1,00	L_+ des Toxins M	240	Bleibt glatt.
2	XXV	0,15	do. B	250	do.
3	XXV	0,12	do. B	270	do.
4	XXV	0,11	do. B	250	Infiltrat, das sich resorbirt, nach 3 Wochen Lähmung.
5	XXV	0,1	do. B	240	Grosses Infiltrat, das sich demarkirt, unter Gewichtsabnahme Strangbildung, Tod nach 3 Wochen.
6	XXVI	1,00	do. M	240	Bleibt glatt.
7	XXVI	0,073	do. B	250	do.
8	XXVI	0,067	do. B	270	do.
9	XXVI	0,05885	do. B	250	Grosses Infiltrat, mit nachfolgender Nekrose u. Lähmung. Tod nach 18 Tagen.

Die Berechnung der Resultate ergiebt folgende Werthe:

Tabelle XVI.

Werthigkeit des verwendeten Serums	Mischung	Berechnete freie Antitoxinmenge	Gefundene freie Antitoxinmenge	Verlust an Antitoxineinheiten: in absol. Menge	in pCt. der freien berechneten Menge	in pCt. der gesammten Antitoxinmenge
400 fach. Ser. α	XXV	350	196	154	44	385
do.	XXVI	400	400	Kein Verlust		

Es geht aus diesem Versuche hervor, dass nach Zerstörung des Toxins durch 5 Minuten langes Kochen das Phänomen der Toxolabilität nicht eintritt, dass daher an dessen Auslösung nicht thermostabile Substanzen der Bouillon, auch nicht thermostabile Bestandtheile des Toxins betheiligt sein können, sondern höchstwahrscheinlich das Gift selbst.

b) Einfluss von Gelatine und Glycerin.

Auf Grund der Annahme, dass die Toxolabilität mit einer Aenderung des colloidalen Lösungszustandes unter dem Einflusse des Toxins einhergeht, wurde entsprechend der Erfahrung (Lobry de Bruyn u. A. [20]), dass

Zusatz von Gelatine das Verharren zahlreicher Körper in colloidalen Lösungen begünstigt, vor dem Toxinzusatz zu dem Antitoxin Gelatine zugesetzt und zwar derart, dass nach Zusatz des Toxins die Mischung ca. 0,5 pCt. an Gelatine enthielt.

Diese ebenfalls mit dem 400fachen Serum α in der Mischung (XXVII) 400 JE + 1 ccm 10 proc. Gelatine + 50 L_+-Dosen des Toxins M = 24,5 ccm durchgeführten Versuche ergaben, dass die Gelatine in der benutzten Menge keinen Einfluss auf die Hemmung der Toxolabilität auszuüben vermag. Als Controlmischung diente die gleiche Mischung, in welcher Gelatine durch die gleiche Menge Bouillon vertreten war (Mischung XXVIII).

Tabelle XVII.

No.	Nummer der Mischung	Menge d. Mischung cm	Toxin	Gewicht d. Versuchsthieres g	Resultat der Prüfung
1	XXVII	0,084	L_+ Dosis des Toxins M	280	Tod am 2. Tage.
2	XXVII	0,094	do.	260	Grosses Infiltrat, Tod am 6. Tage.
3	XXVIII	0,11	do.	260	Infiltrat, Tod am 7. Tage.
4	XXVIII	0,084	do.	280	Tod am 2. Tage.
5	XXVIII	0,094	do.	260	do.
6	XXVIII	0,11	do.	260	Infiltrat, Tod am Abend des 4. Tages.

Einige andere mit geringeren Gelatinemengen angestellten Versuche blieben ebenfalls ohne Erfolg. Aus gleichem Grunde wie mit der Gelatine stellten wir analoge Versuche mit Glycerin an. Dieselben sind aus der Versuchsreihe 4 zu entnehmen und zeigen, dass auch durch Glycerinzusatz die Toxolabilität gänzlich unbeeinflusst blieb.

c) Einfluss des Toxinzusatzes.
(Verhalten toxolabiler Sera nach theilweiser Absättigung mit Toxin.)

Bereits aus dem Umstande, dass die Grösse der Verluste keineswegs proportional ist der Werthigkeit toxolabiler Sera, scheint hervorzugehen, dass es sich bei dem Phänomen der Toxolabilität um eine Erscheinung handelt, die nicht direct mit der Function der Giftbindung zusammenhängt, sondern einen von ihr zwar abhängigen, aber secundär verlaufenden Process darstellt. Der vorliegende Versuch bringt eine weitere Stütze für diese Annahme. Würde es sich bei der Erscheinung der Toxolabilität um ein Phänomen handeln, das mit der Neutralisation des Antitoxins gleichen Schritt hält, so müsste man erwarten, dass nach partieller Absättigung des Antitoxins ein Rest zurückbleibt, der sich bei einem neuerlichen Giftzusatze völlig in gleicher Weise verhält, wie der ursprüngliche Antitoxinantheil. Zu diesem Zwecke wurde ein hochwerthiges, bereits früher (Versuch XV) als toxolabil erwiesenes Serum in dieser Weise einer partiellen Absättigung unterzogen.

Die Mischung XXIX wird am 7. Juni 1904 folgendermassen hergestellt: 1300 JE des 1300fachen Serums α + 130 TE des Toxins M

in 61,5 ccm. — Die sofort nach der Mischung vorgenommene Auswerthung ergibt.

Tabelle XVIII.

No.	Nummer der Mischung	Menge der Mischung in cm	Toxin	Gewicht d. Versuchsthieres in g	Resultat der Prüfung
1	XXIX	0,095	L+-Dosis des Toxins B	280	Toxintod am 2. Tage.
2	XXIX	0,1	do.	260	do.
3	XXIX	0,12	do.	260	Infiltrat mit anschliessender Nekrose.

Es wurden somit nach Zusatz von 50 L_+Dosen statt der berechneten Menge von 1170 JE höchstens 513 JE wirklich gefunden. Es beträgt daher der Verlust, auf die freie Antitoxinmenge berechnet, ca. 56,15 pCt. — Diese Mischung bleibt 3 Wochen bei Zimmertemperatur stehen und wird sodann neuerlich mit Toxin in folgendem Verhältniss versetzt. 58,5 ccm, die ca. 480—490 JE enthalten, sollten demnach, den gleichen Verlust wie nach dem ersten Zusatze vorausgesetzt, wiederum 56,15 pCt. ihres als frei zu erwartenden Antitoxingehaltes einbüssen, also nach Zusatz von 50 L_+Dosen einen Antitoxingehalt von ca. 190 JE aufweisen.

Es werden 58,5 ccm der Mischung XXIX mit 50 L_+Dosen in 87,5 ccm neuerdings versetzt und diese Mischung kurz nach ihrer Herstellung titrirt.

Tabelle XIX.

Menge der neuerlichen Mischung	Toxin	Gewicht des Versuchsthieres	Resultat der Prüfung
0,2 cm	L+-Dosis des Toxins B	260	Infiltrat, das sich ohne Nekrose resorbirt.

Es ergiebt sich somit, dass in der gesammten Mischung ca. 430 bis 440 Antitoxineinheiten enthalten waren, also nahezu genau so viel als nach Abzug der 50 L_+Dosen als frei zu erwarten waren. Es verhielt sich somit der nach dem Zusatz der ersten Giftfraction zurückgebliebene Rest des toxolabilen Antitoxins nunmehr vollkommen wie ein toxostabiles Antitoxin. Dieser Versuch scheint den Beweis zu erbringen, dass in der That unter dem Einflusse der Giftbindung in dem Antitoxin secundär Veränderungen stattfinden, die relativ rasch eintreten und stabile Zustandsänderungen herbeiführen. Gerade aus dem Umstande, dass der neuerliche Giftzusatz ganz andere Wirkungen hervorbringt, als der erste, dürfte hervorgehen, dass bei der Einwirkung von Toxin auf Antitoxin nicht einfache Gleichgewichtszustände in Frage kommen, die auf Grund des Massenwirkungsgesetzes einer elementaren mathematischen Behandlung zugänglich sind. Die Schwierigkeiten der Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf Verbindungen nach Art des Toxin-Antitoxins sind vor allem darauf zurückzuführen, dass in Folge unserer geringen Einsicht in die Einzelheiten des Reactionsprocesses jener Antheil der reagierenden Com-

ponenten noch nicht festgestellt ist, der als active Masse in Rechnung zu ziehen wäre.

Geht aus Vorstehendem ohne Weiteres hervor, dass das Phänomen der Toxolabilität erst durch Bindung des Toxins an das Antitoxin zur Auslösung kommt und mit der Bildung insbesondere hochwerthiger Immun-Sera im Zusammenhange steht, so bleibt es vorläufig unbekannt, ob die Entstehung dieser Immunkörperart durch bestimmte Stoffwechselvorgänge besonders beeinflusst werden kann.

In welcher Weise noch andere Processe als die Toxinbindung die Toxolabilität beeinflussen können, muss vorläufig offen bleiben; es würde sich mit unseren Vorstellungen von dem Ablauf des Processes durchaus vereinigen lassen, dass auch andere specifische Processe, wie Agglutination oder Präcipitation eine Umlagerung in einem toxolabilen Serum herbeiführen können und dass auch in anderen Immunseren ähnliche Umlagerungen unter gleichen Verhältnissen stattfinden. So wäre es wohl auch denkbar, dass die von verschiedenen Autoren beobachteten Verluste bei der sogenannten electiven Ausfällung verschiedener Körper aus einem und demselben hochwerthigen Serum [Pick (21), Kraus und Pirquet (22) bei den Agglutininen und Coagulinen nichts anderes zur Ursache haben, als die durch die eine oder andere stattgefundene Bindung ausgelöste Umlagerung des labilen Immunserums. Nicht unerwähnt möge hier auch der Umstand bleiben, dass bei den sonst völlig indifferenten Aussalzungsmethoden gerade hochwerthige Immunsera leicht Verluste aufweisen, die zum Theil unerklärt bleiben und es wäre die Annahme naheliegend, dass auch durch Fällung mit Neutralsalzen derartige Umlagerungen in hochwerthigen toxolabilen Seren ausgelöst würden, welche gewisse Verluste in den Ausbeuten bei der Wiedergewinnung derartiger Producte verständlich machen. Es leuchtet ohne Weiteres ein, dass der Nachweis qualitativ verschiedenartiger Immunsera auch von einiger praktischer Bedeutung ist und man sollte auch von vornherein erwarten, dass ähnlich, wie in vitro auch im Thierkörper die beiden Serumgattungen verschiedene Effecte in Bezug auf ihr Toxinbindungsvermögen herbeiführen werden; in welcher Weise diese Voraussetzung zutrifft, sollen weitere Versuche lehren. Es wäre endlich möglich, dass uns in dem Nachweise der Toxostabilität oder -Labilität ein bequemes Kriterium für die zu erwartende Haltbarkeit eines Serums zu Gebote stünde und wir beabsichtigen, nach dem Vorschlag des Herrn Prof. Paltauf auch in dieser Richtung unsere Untersuchungen weiter zu verfolgen.

C. Versuche mit neutralen Gemengen toxolabiler Sera.

Aus den bisher angeführten Versuchen mit übercompensirten Gemengen geht hervor, dass bei den toxostabilen Seren das Antitoxin proportional dem Toxinzusatz abgesättigt wird, bei den toxolabilen Seren dagegen nicht. Bei dem acuten Interesse, das augenblicklich die Frage der Bindung von Toxin und Antitoxin in Anspruch nimmt, war es natürlich, dass wir versuchten, ob die gleichen Verhältnisse auch bei den neutralen Gemischen toxolabiler Sera vorwalten. Die Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin war, seitdem Ehrlich (24) 1897 am Ricin und



seinem Gegengift die chemische Bindung beider Componenten erwiesen hatte, in vielfachen Experimenten untersucht worden; trotzdem fand die Frage, wie der von namhaften Autoren eingenommene entgegengesetzte Standpunkt beweist, keine endgültige Lösung. Insbesondere wurde öfters versucht, eine Trennung der neutralen Verbindung zu erzielen, wie sie ja auch thatsächlich Calmette (25) für das Schlangengift, Wassermann (26) für das Pyocyaneustoxin, Löwenstein (27) für das Tetanustoxin und Grasberger und Schattenfroh für das Rauschbrandtoxin- und -Antitoxin gelungen zu sein scheint. Die Trennungsmethoden waren dabei, ausser jener von Löwenstein angewandten, die auf der Zerstörung des Tetanustoxins durch H_2O_2 beruhte, rein physikalische, so Trennung durch Erhitzen, wobei entweder das Gift oder das Antitoxin zerstört wurde [Calmette, Wassermann, Martin und Cherry (10), Cobbett (11), Dzierzgowski (28), Marenghi (29), Grassberger und Schattenfroh], oder durch Dialyse, wobei das Toxin das Filter passirt, das Antitoxin dagegen nicht (Martin und Cherry, Cobbett, Madsen und Walbum). Beim Diphtheriegift gelingt es nicht, durch die genannten Mittel eine Trennung zu erzielen, vorausgesetzt, dass die Toxin-Antitoxinverbindung einige Zeit stehen gelassen worden war.

Von besonderem Interesse ist ein Versuch von Danysz, der eine Trennung eines neutralen Gemisches von Ricin und Antiricin durch Pepsin-Salzsäureverdauung, bei welcher das Antiricin zerstört wird, während das Ricin wirksam bleibt, herbeiführte. Da das Misslingen einer Trennung der beiden Körper (Diphtherie-Toxin-Antitoxin) gerade durch die früher erwähnten[1]) Methoden nicht die Möglichkeit einer Trennung auf anderem Wege ausschliesst, versuchte schon vor mehreren Jahren der eine (Pick) von uns, auf dem Wege des Aussalzungsverfahrens eine Trennung zu erreichen.

a) Versuche der Trennung durch Aussalzung.

Es hatte bereits Nikanorow (30) den Versuch gemacht, durch chemische Mittel eine Trennung des Toxins vom Antitoxin herbeizuführen, und zwar derart, dass er aus einer Mischung mit 1proc. Kupferacetatlösung das Diphtherieantitoxin ausfällte, während das Toxin in Lösung blieb. Es ist nicht bekannt, wie lange Toxin und Antitoxin aufeinander vor der Fällung mit Kupferacetat einwirkten und es wäre daher wohl möglich, dass die Trennung nur durch die kurze Einwirkung beider Componenten aufeinander ermöglicht worden ist.

Bei den hier anzuführenden Versuchen wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Wird eine Diptherietoxinbouillon mit gleichem Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung gefällt, so ist nur ein Theil der Giftwirkung im Niederschlag enthalten, ein grosser Theil des Giftes kann aus dem Filtrate der Halbsättigung durch volle Sättigung gewonnen werden. Da andererseits jedoch das Antitoxin bereits durch Halbsättigung aus seinen Lösungen ausgefällt werden kann, lag es nahe, mit Hülfe des Aussalzungsverfahrens eine Trennung des Toxins vom Antitoxin aus neutralen

1) Siehe Oppenheimer, Toxine und Antitoxine. S. 29.

Gemischen zu versuchen. Es ist jedoch niemals gelungen, trotz verschiedenartig variirter Versuchsanordnung, eine Trennung auf diesem Wege herbeizuführen.

b) Versuch der Trennung durch Fällung mit Immunpräcipitin.

Gelegentlich ihrer Studien über passive Immunisirung beobachteten Kraus und Joachim (31), dass mit dem Auftreten specifischer Niederschläge in Diphtheriepferdeseren eine geringe Abnahme des Antitoxinwerthes einhergeht, da ein Theil des in Lösung befindlichen Antitoxins von dem entstandenen Niederschlage mitgerissen wird. Dehne und Hamburger (23) geben an, dass Tetanuspferdeantitoxin durch Pferdeimmunserumpräcipitin seiner präcipitablen Substanz und seines Antitoxins restlos oder fast restlos beraubt wird und sind geneigt, das Gleiche auch für das Diphtheriepferdeantitoxin anzunehmen.

Wir haben versucht, ein neutrales Gemenge von Pferdediphtherieantitoxin und Toxin mittelst eines Pferdeimmunserumpräcipitins, gewonnen an Kaninchen, zu fällen. Die Ausgangsmischung hat folgende Zusammensetzung: 50 JE des 400fachen Serums α und 50 L_f-Dosen des Toxins M in 24 ccm; 1 ccm derselben erzeugt bei einem Meerschweinchen von 260 g Gewicht ein kleines Infiltrat, das sich resorbirt. 1 ccm dieser Mischung wird mit 1 ccm hochwerthigen Präcipitins versetzt; es entsteht rasch eine Trübung und ein massiger Niederschlag, nach 24stündigem Stehen wird die überstehende, klare Flüssigkeit abgehoben und zur Injection verwendet. Zur Controle wird gleichzeitig 1 ccm der neutralen Mischung mit 1 ccm normalen Kaninchenserums versetzt und ebenfalls nach 24stündigem Stehen geprüft.

Tabelle XX.

No.	Mischung	Menge der Mischung	Gewicht d. Versuchsthieres	Resultat der Prüfung
1	Filtrat des Präcipitats	2 cm	250 g	Infiltrat, das sich nach 3 Tagen glatt resorbirt.
2	Controlmischung	2 „	250 g	Infiltrat mit nachfolgender Nekrose.

Es geht aus dem Versuche hervor, dass es auch durch Erzeugung eines specifischen Präcipitates nicht gelingt, das neutrale Gemenge eines toxolabilen Serums mit Toxin zu zerlegen. Es muss hier bemerkt werden, dass natürlich nur dem positiven Ausfall des Versuches einige Beweiskraft zugesprochen werden könnte und dass der negative Ausfall weder für noch gegen das Bestehen einer Bindung irgend etwas bezeugt.

c) Versuche der Trennung durch Lagerung.

Schon durch die Thatsache allein, dass es überhaupt gelingt, auf Grund der Feststellung des L_0Werthes eines toxolabilen Serums neutrale Mischungen in beliebigen Multiplis herzustellen, tritt der bedeutende

Unterschied zwischen dem Verhalten der Ueberserumgemische und der neutralen Gemenge zu Tage. Denn wir haben bei den ersteren bemerkt, dass nahezu sofort oder mindestens sehr rasch nach der Mischung bereits ein bedeutender Verlust an freien, der Berechnung nach zu erwartenden Antitoxineinheiten eintritt. Es dürfte, wenn auch bei neutralen Gemischen Aehnliches zu beobachten wäre, kaum möglich sein, auf Grund der Bestimmung des L_0Werthes grössere Mengen Antitoxins mit Toxin zu neutralisiren, oder mit anderen Worten, das Gesetz der multiplen Proportionen hätte bei toxolabilen Seren seine Gültigkeit eingebüsst. Dies ist nun keineswegs der Fall. Es gelingt stets ohne Weiteres, auch mit toxolabilen Seren auf Grund des Gesetzes der constanten Proportionen grössere Serummengen mit entsprechenden Toxinmengen zu neutralisiren. Es lag daher nur die Frage vor, ob diese neutralen Gemenge thatsächlich auch bei längerem Stehenbleiben, sei es bei Zimmer- oder Bruttemperatur, sich derart verändern, dass ein Theil ihres Antitoxingehaltes in Verlust geräth und die neutralen Mischungen daher toxisch werden. Es war a priori bei toxolabilen Seren ein solches Verhalten wohl möglich und es hätte ein empfindliches Reagens dafür geliefert, dass entweder eine Bindung zwischen Toxin und Antitoxin nicht stattfindet oder eine Trennung zwischen beiden auf diesem Wege möglich ist.

Es wurden zu diesem Behufe folgende Mischungen toxolabiler Sera in der Weise hergestellt, dass 50 JE zu 50 L_0Dosen des Toxins M zugesetzt worden waren:

Mischung XXX: 50 JE des 300fachen Serums α + 50 L_0Dosen in 22,665 ccm.

Mischung XXXI: 50 JE des 350fachen Serums α + 50 L_0Dosen in 22,6425 ccm.

Mischung XXXII: 50 JE des 400fachen Serums α + 50 L_0Dosen in 22,625 ccm.

Prüfung unmittelbar nach der Mischung:

No.	Nummer der Mischung	Menge der Mischung	Gewicht des Versuchsthieres	Befund
1	XXX	1 cm	250 g	Glatt.
2	XXXI	1 „	250 g	do.
3	XXXII	1 „	260 g	Kleines Infiltrat, das sich resorbirt.
	Prüfung nach 4tägigem Stehen bei Zimmertemperatur.			
4	XXX	1 cm	240 g	Bleibt glatt.
5	XXXI	1 „	240 g	do.
	Prüfung nach 7wöchentlichem Stehen bei Brut- und Zimmertemperatur.			
6	XXXII	1 cm	250 g	Infiltrat, das sich glatt resorbirt.

Es zeigt sich, dass kein einziges neutrales Gemenge in der Weise seine Eigenschaften geändert hatte, dass eine Giftigkeit i. e. ein Antitoxinverlust nachzuweisen gewesen wäre. Man ist demnach wohl be-

rechtigt, auch die neutralen Mischungen toxolabiler Sera als stabile Systeme aufzufassen.

Es könnte die Frage aufgeworfen werden, weshalb nicht in neutralen Gemischen toxolabiler Sera ein Verlust an Antitoxineinheiten eintritt, da ja in gleicher Weise, wie bei den Ueberserumgemischen, die stattgefundene Bindung eine Umlagerung herbeiführen sollte. Der merkwürdige Gegensatz zwischen dem Verhalten toxolabiler Sera in Ueberserumgemischen und neutralen Gemischen scheint uns in der That kein principieller zu sein und wir würden bis auf Weiteres daher auch daran festhalten, dass in beiden Fällen die Vereinigung von Toxin und Antitoxin nicht nach variabeln, sondern nach constanten Proportionen statt hat. Denn das scheinbar gegensätzliche Verhalten in beiden Fällen erklärt sich uns am einfachsten damit, dass die durch Anlagerung des Toxins herbeigeführten secundären Veränderungen sowohl in neutralen, als auch in Ueberserumgemischen in gleicher Weise vor sich gehen; wir haben jedoch nur in den Ueberserumgemischen die Möglichkeit, eine solche Umlagerung physiologisch nachzuweisen und sie drückt sich eben in einem Verluste von Antitoxineinheiten aus; es ist wohl denkbar, ja sogar nicht unwahrscheinlich, dass dabei gleichzeitig noch andere uns bisher unbekannte Aenderungen physiologisch wirksamer Substanzen Platz greifen. In dem neutralisirten Gemische mögen sich die Verhältnisse vollkommen analog verhalten, es fehlen hier bloss, da eben alle Antitoxineinheiten schon von vorn herein durch das Toxin besetzt worden waren, die Merkmale, an denen die stattgefundenen Umlagerungen von uns erkannt würden. Es ist durchaus möglich, dass gerade die gleichzeitige Veränderung anderer Immunkörper, so der Agglutinine und Präcipitine während der Bildung neutraler Gemenge von Diphtherie-Toxin-Antitoxin den Nachweis der in letzteren vor sich gegangenen Umlagerung erleichtern würde.

Die wichtigsten Resultate vorliegender Untersuchungen lassen sich nachfolgend zusammenfassen.

1. Bei fractionirter Absättigung verschiedener Diphtherieimmunsera mit einem und demselben Toxin erfolgt die Absättigung bei den einen streng proportional der Menge des Toxinzusatzes (toxostabile Antitoxine), bei anderen disproportional (toxolabile Antitoxine), sodass die Absättigung in dem einen Falle eine Gerade, in dem anderen eine Curve darstellt.

2. Die verschiedene Art dieser Absättigung ist unabhängig von der Constitution des Toxins; sie ist abhängig von der Beschaffenheit der Immunsera.

3. Toxolabile Immunsera stellen nach partieller Absättigung mit Toxin toxostabile Antitoxine dar.

4. Neutrale, in Multiplen hergestellte Mischungen von Toxin und toxolabilem Antitoxin sind stabil.

Wien im October 1904.

Literatur-Verzeichniss.

1. Pick u. Schwoner, Beiträge zur Kenntniss des Diphtherieantitoxins und seiner Beziehungen zum Toxin. Wiener klin. Wochenschr. No. 40. 1904.
2. Ehrlich, P., Toxin und Antitoxin. Münchener med. Wochenschr. No. 33, 34 u. 52. 1903. — Derselbe, Ueber Giftcomponenten des Diphtherietoxins. Berl. klin. Wochenschr. No. 35—37. 1903. — Derselbe, Vorläufige Bemerkung zur Mittheilung von Arrhenius. Ebendas. No. 9. 1904.
3. Morgenroth, Untersuchungen über die Bindung von Diphtherietoxin und Antitoxin, zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Constitution des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. Bd. 48. Heft 2. 1904.
4. v. Dungern, Beitrag zur Kenntniss der Bindungsverhältnisse bei der Vereinigung von Diphtheriegift und Antiserum. Deutsche med. Wochenschr. No. 8/9. 1904.
5. H. Sachs, Ueber die Constitution des Tetanolysins. Berl. klin. Wochenschr. No. 16. 1904. — Derselbe, Ueber die Bedeutung des Danysz-Dungern'schen Kriteriums nebst Bemerkungen über Prototoxoide. Centralbl. f. Bacteriol. etc. I. Abth. Orig. Bd. 37. Heft 2. 1904.
6a. Gruber u. v. Pirquet, Toxin und Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. No. 28 u. 29. — Gruber, Wirkungsweise und Ursprung der activen Stoffe in den präventiven und den antitoxischen Seris. Wien. klin. Wochenschr. No. 40. 1903. Ferner: Toxin und Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. No. 42 u. 52.
6b. Bordet, Sur le mode d'action des antitoxines sur les toxines. Annal. de l'Inst. Pasteur. Mars. No. 3. 1903. — Derselbe, Referat erstattet am hygien. Congress. Brüssel 1903.
7. Arrhenius u. Madsen, Anwendung der physik. Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine. Zeitschr. f. physik. Chemie. Bd. 44. H. 1. Ferner: Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 37. H. 1. Abth. I. Orig. — Madsen, Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 34. 7. 1903. — Madsen u. Walbum, Toxines et antitoxines. De la ricine et de l'antiricine. Ebendas. Bd. 36. No. 2. 1904. Abth. I. Orig.
8. Eisenberg, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Bull. de l'académie des sciences de Cracovie. Mai 1903.
9. Grassberger u. Schattenfroh, Ueber Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum. Leipzig-Wien. 1904. — Dieselben, Ueber die Beziehungen von Toxin und Antitoxin. Ebendas. 1904.
10. Martin u. Cherry, Proc. Roy. Soc. London 1898. Vol. 63. p. 420.
11. L. Cobbet, The nature of the action of antitoxins. The journal of pathology and bacteriology. Vol. 6. 1900. p. 193.
12. v. Calcar, Berliner klin. Wochenschr. No. 39. 1904.
13. Brieger, Weitere Erfahrungen über Bacteriengift. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. Bd. 19.
14. Jacoby, Ueber die chemische Natur des Ricins. Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46.
15. Faust, Ueber das Fäulnissgift Sepsin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 1904.
16. Danysz, Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des melanges des toxines avec leurs antitoxines. Annales de l'Institut Pasteur. Tome XVI. No. 5. 1902.
16a. Siehe auch Kyes, Cobragift und Antitoxin. Berliner klin. Wochenschr. No. 19. 1904.
17. Landsteiner u. Jagic, Ueber Reactionen anorganischer Colloide und Immunkörperreactionen. Münch. med. Wochenschr. No. 27. 1904.
18. v. Dungern, Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 34. No. 4. I. Abth.

19a. Biltz, Ueber Einwirkung arseniger Säure auf „frisch gefälltes Eisenhydroxyd". Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. 37. 1904. No. 13. S. 3138.
19b. Nernst, W., Ueber die Anwendbarkeit der Gesetze des chem. Gleichgewichts auf Gemische von Toxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Elektrochemie u. angew. physik. Chemie. 10. Jahrg. No. 22. 1904.
20. Lobry de Bruyn, Der Zustand wasserlöslicher, in Gelatine gebildeter Substanzen. Cit. nach Maly. Bd. 28. 1898. S. 121. Siehe ferner: A. Müller, Ueber Suspensionen in Medien von hoher innerer Reibung. Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrg. 37. 1904. S. 11. Hier findet sich auch die einschlägige Literatur.
21. E. P. Pick, Beiträge zur Kenntniss der Immunkörper. Hofmeister's Beitr. Bd. 1.
22. Kraus u. v. Pirquet, Centralbl. f. Bacteriol. 1902.
23. Dehne u. Hamburger, Experimentaluntersuchungen über die Folgen parenteraler Einverleibung von Pferdeserum. Wien. klin. Wochenschr. No. 29. 1904.
24. Ehrlich, P., Zur Kenntniss der Antitoxinwirkung. Fortschr. d. Medicin. Bd. 15. 1897. S. 41.
25. Calmette, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1895. IX. p. 250.
26. A. Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1896. Bd. 22. S. 263.
27. Löwenstein, Ueber Katalasen in Bacterienfiltraten. Wiener klin. Wochenschr. No. 50. 1903.
28. Dzierzgowski, Zur Frage über die Beziehungen zwischen dem antidiphth. Heilserum und dem Diphtherietoxin. Arch. intern. de pharmacodyn. 1898. V. p. 1.
29. Marenghi, Ueber die gegenseitige Wirkung antidiphth. Serums und des diphth. Toxins. Centralbl. f. Bact. 1897. Bd. 22. S. 520. Abth. I.
30. Nikanorow, Wratsch. St. Petersburg. 1896. Nach Maly. Bd. 26. S. 983.
31. Kraus u. Joachim, Zur Frage der passiven Immunisirung. Wiener klin. Wochenschr. No. 50. 1903.

VIII.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität in Berlin.

Ueber den Einfluss kurzdauernder hydriatischer Proceduren auf den Kreislauf und die Athmung.

Von

Geh.-Rath Prof. Dr. **L. Brieger** und Priv.-Doc. Dr. **Max Herz** (Wien-Meran).

(Hierzu Tafel XIII.)

Die Anzahl der Veröffentlichungen, welche sich mit dem Einfluss der hydriatischen Proceduren auf den Kreislauf und zwar insbesondere auf den Blutdruck beschäftigen, wächst von Jahr zu Jahr; hingegen zieht die Athmung weniger die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich. Die Sachlage hat sich in letzter Zeit durchaus nicht geklärt. Was von allem Anfange an sicher war, blieb unwidersprochen, die einander entgegenstehenden Versuchsresultate haben keine Vermittelung gefunden, die überaus complicirten theoretischen Fragen noch immer keine einheitliche Lösung.

Auch wir können für die im Folgenden zu schildernden Versuchsergebnisse nicht das Verdienst in Anspruch nehmen, das hier herrschende Dunkel zu erhellen. Ebenso wenig ist es unsere Absicht, die einschlägigen Fragen hier in ihrer Gesammtheit aufzurollen, weil dies den Umfang dieser Abhandlung ungebührlich vergrössern würde. Wir begnügen uns damit, die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu schildern, die, mit einer neuen Methode durchgeführt, nach mancher Richtung neue Gesichtspunkte eröffnen. Der bisherige Stand der Methodik brachte es mit sich, dass die einschlägigen Versuche nur zum geringsten Theile mit graphischen Hülfsmitteln ausgeführt werden konnten. Die am meisten verbreitete Sphygmographie hat sich leider im Allgemeinen als sehr wenig ergiebig erwiesen, weil die durch sie nachgewiesenen Veränderungen der Pulsform im höchsten Grade inconstant sind und überdies die Deutung derselben in den meisten Fällen schwierig oder unmöglich ist. Die an Thieren experimentirenden Forscher, wie z. B. Hegglin und Winkler konnten die Registrirung des Carotis- und des linken Vorhofsdruckes auf dem Kymographion verwenden und so Resultate zu Tage fördern, die

an Exactheit und Eindeutigkeit nichts zu wünschen übrig lassen, deren Uebertragung auf den intacten menschlichen Organismus aber wie in allen derartigen Fällen bedenklich ist. Die in sehr grosser Anzahl vorgenommenen Blutdruckmessungen am Menschen geschahen mit den bekannten Apparaten von v. Basch, Riva-Rocci und Gärtner, bezogen sich naturgemäss immer nur auf den maximalen Blutdruck, dessen Schwankungen mit denen des mittleren Druckes nicht nothwendig identisch sein müssen und lieferten ausserdem nur Stichproben, nicht continuirliche Curven. Am Weitesten scheint nach der letzterwähnten Richtung Ottfried Müller gekommen zu sein, der seine in rascher Aufeinanderfolge gewonnenen Werthe zur Construction von Curven verwandte, welche anscheinend charakteristische Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz zur Darstellung bringen.

Wir registrirten nun bei unseren Versuchen auf einer Kymographiontrommel continuirlich die Athmung und eine Function des Blutdruckes. Die Registrirung begann geraume Zeit vor der Application der hydriatischen Procedur und wurde ohne Unterbrechung während und durch mehrere Minuten nach derselben fortgesetzt. Wir dürfen nicht unterlassen, zu bemerken, dass es sich durchaus um gesunde kräftige Individuen handelte, deren Herz voraussichtlich allen Zumuthungen gewachsen war.

Zur Schreibung der Athmung bedienten wir uns des Oehmke'schen Gürtelpneumographen, zur Registrirung des Pulses eines dem neuen Gärtner'schen Pulsschreiber nachgebildeten Apparates. Als Kymographion diente uns die bewährte kleine von Basch'sche Garnitur.

Vor Allem sei es uns gestattet, Einiges über die Gärtner'sche Methode der Pulsschreibung anzuführen. Der neue Apparat nimmt nicht wie die bisher allgemein üblichen Sphygmographen die Verschiebungen auf, welche das eingedrückte Stück einer Arterienwand unter dem Einflusse der Blutdruckschwankungen erleidet, sondern wie der von Einem von uns (Herz) angegebene Onychograph die Gestaltveränderungen, welche ein fast an seinem ganzen Umfange einseitig comprimirter Körpertheil synchron mit der Herzaction aufweist. Beim Onychographen ist dieser Körpertheil das Nagelglied eines Fingers; der Gärtner'sche Apparat kann an einer beliebigen Stelle der Extremitäten angelegt werden. Der Letztere hat den grossen Vortheil, dass er sehr unempfindlich gegen die eigenen Lageveränderungen wie gegen diejenigen des Versuchsobjectes ist.

Die so erhaltenen Pulscurven gestatten vor Allem eine genaue Bestimmung der Pulsfrequenz und ihrer Veränderungen in kurzen Intervallen. Dies geschieht durch Ausmessung der Wellen. Wir nahmen die Ausmessungen von 5 zu 5 Secunden vor. Weniger Gewicht legten wir auf eine Discussion der Gestaltveränderungen der einzelnen Wellenberge, weil dieselben, wie erwähnt, vorläufig nur zum geringsten Theile einer befriedigenden Deutung zugänglich sind.

Von grösster Wichtigkeit hingegen erschienen uns die Hebungen und Senkungen der ganzen Wellenreihen. Die Niveauänderungen, welche die Curven aufweisen, die beim Thierexperiment auf der Kymographion-

trommel durch Vermittlung einer in eine Arterie eingebundenen Canüle verzeichnet werden, sind bekanntlich mit den gleichsinnigen Schwankungen des Blutdruckes identisch, so dass man diese Curve schlechtweg als Blutdruckcurve bezeichnen darf. Bei der vorliegenden Methode ist dies jedoch durchaus nicht der Fall. Die Pulscurve hebt sich allerdings auch hier, wenn der Blutdruck in den Gefässen des comprimirten Gliedes ceteris paribus steigt. Die Curve muss aber auch dann eine Hebung aufweisen, mithin eine Blutdrucksteigerung vortäuschen, wenn bei gleichbleibendem Blutdruck die Arterien sich erweitern. Eine in die Arterie eingebundene Canüle ist von der Weite derselben in Bezug auf die Druckübertragung vollkommen unabhängig. Ein starrer Körper hingegen empfängt von einer engen Arterie einen geringeren Druck als von einer weiten. Wir haben demnach bei der Deutung unserer Curven nicht das Recht, schlechtweg von Blutdruck zu sprechen, der gewöhnlich in mmHg ausgedrückt, den Seitendruck angiebt, der an der Stelle der Untersuchung auf die Wand der Arterie ausgeübt wird, sondern wir haben es hier mit einer Function des Blutdruckes zu thun, deren Aenderungen nicht allein von den Schwankungen des Seitendruckes, sondern zugleich auch von den Aenderungen der Gefässlumina abhängig sind, die sich in dem von der Compression betroffenen Querschnitt der Extremität befinden.

Wie weit der Einfluss der Gefässweite geht, wollen wir vorläufig noch unentschieden lassen. Jedenfalls ist er je nach dem Orte der Untersuchung überaus verschieden. Die onychographischen Untersuchungen haben ergeben, dass an der Fingerbeere für den Verlauf der Curve die Weite der kleinsten Gefässe von ausschlaggebender Bedeutung ist. So bringt z. B. eine Verengerung der kleinsten Gefässe die Curve zum raschen und tiefsten Absinken und die Pulse zu vollständigem Verschwinden. An den umfangreicheren Stellen der Extremitäten, an denen der Gärtner'sche Apparat angelegt wird, ist eine so weitgehende Einflussnahme der kleinsten Gefässe natürlich ausgeschlossen. Wir sind aber andererseits nicht in der Lage, jeden Einfluss von dieser Seite zu leugnen, so dass uns eine gewisse Reserve bei der Deutung unserer Curven geboten erscheint.

I. Einfluss auf die Athmung.

Die Athmung betheiligt sich an dem durch thermische Reize hervorgerufenen Symptomencomplex in sehr verschiedener Weise. Ihre Veränderungen hängen nicht nur von der Temperatur des verwendeten Wassers, sondern in vielleicht noch viel höherem Maasse von der Raschheit d. h. von der grösseren oder geringeren Plötzlichkeit des Reizes ab, ferner von dem Nervengebiete, welches getroffen wurde und schliesslich auch in besonders hohem Grade von der Erregbarkeit oder vielleicht richtiger von der Schreckhaftigkeit des Individuums ab.

Die erste Wirkung eines plötzlichen Wärme- oder Kältereizes ist nach Leichtenstern eine tiefe Inspiration welche von einem kurzen Stillstand der Athmung und dann von einer gedehnten und gepressten Exspiration gefolgt ist. Etwas Aehnliches hat wohl gelegentlich Jeder

an sich selbst beobachtet, besonders bei der plötzlichen Einwirkung von kaltem Wasser. Wirkt der Kältereiz hingegen dauernd auf den Körper ein, dann ist seine Wirkung auf die Respiration nach Winternitz sehr inconstant. Es giebt Fälle, in denen die Athemfrequenz unter solchen Verhältnissen sich überhaupt nicht ändert; manchmal nimmt die Frequenz mässig zu oder auch ab. Als sicher kann man nach Matthes annehmen, dass durch die Kälte die Athmung vertieft wird, was mit der gleichzeitigen Steigerung der Kohlensäureproduction im Zusammenhang gebracht wird. In Löwy's Untersuchungen erwies sich der Einfluss von Kältereizen als ein rasch vorübergehender. Der Athmungstyphus kam bald der Norm wieder nahe, jedoch blieb die Athmung in den meisten Fällen mässig verlangsamt und nur in wenigen mässig beschleunigt.

Ein plötzlicher Wärmereiz erzeugt den gleichen Shock wie der Kältereiz und bewirkt sodann nach Bälz eine Beschleunigung und Vertiefung der Athmung, die auch in Winkler's im Thierversuche gewonnenen Curven sehr schön zum Ausdrucke gekommen ist.

a) Einfluss kalter Proceduren auf die Athmung.

Wir begannen unsere Versuche damit, dass wir sehr milde Kältereize setzten. Um jede mechanische Reizung auszuschliessen, bedienten wir uns der Abkühlung durch Aether, den wir auf verschiedene Körpertheile aufgossen. Hierbei traten keine bemerkenswerthen Veränderungen der Athmung auf.

Einen sehr heftigen Kältereiz ohne oder mit sehr geringer mechanischer Beeinflussung erzielten wir durch Bestreichung der Haut mit einem Stück Eis. Es wurden, natürlich in verschiedenen Versuchen, die Hand, der Oberarm und die Fusssohle bestrichen. Als ein regelmässiger Befund stellte sich eine erhebliche Beschleunigung der Athmung ein. Am stärksten war die Reaction, wenn die Fusssohle bestrichen wurde. Eine Vertiefung der Athmung oder einen regelrechten Kälteshock im Sinne Leichtensterns erzielten wir auf diese Weise nicht.

Inconstant waren die Befunde beim Eintauchen von Extremitätentheilen in Wasser von 4° C. In den meisten Fällen verlangsamte und vertiefte sich die Athmung allerdings, doch erhielten wir gelegentlich auch das gegentheilige Resultat.

Kurzdauernde Uebergiessungen der Schenkel mit Wasser von 10—12° C. erzeugten stets eine Beschleunigung und Vertiefung der Athmung.

Schliesslich schrieben wir noch die Athmungscurve, während das Individuum in einer leeren Sitzbadewanne sass, worauf Wasser von 15° C. eingegossen wurde. Es stellte sich zuerst ein tonischer Tiefstand des Zwerchfells ein, in welchem einige rasche Respirationsbewegungen ausgeführt wurden. Die Frequenz näherte sich aber rasch der Norm unter gleichzeitiger Vertiefung der Athmung.

Eine besondere Erwähnung verdienen die Douchen. Wir experimentirten mit kühlen Fächerdouchen von ungefähr 13° C. Das Ergebniss war constant. Fig. 1 zeigt eine typische Curve dieser Art. Man sieht wie sich die Athmung sofort vertieft, mit einer besonders tiefen Inspiration beginnend. Die Frequenz bleibt annähernd normal.

Es ist vielleicht nicht überflüssig darauf hinzuweisen, dass in allen bisher erwähnten Fällen die Vertiefung der Athmung stets darin bestand, dass sich die Gipfel der Wellen erhoben, während der exspiratorische Schenkel hierbei niemals tiefer absank als bei unbeeinflusstem Organismus. In manchen Fällen konnte sogar ein Hinaufrücken der ganzen Curve constatirt werden. Wir haben es also hier stets nur mit einer Verstärkung der Inspiration zu thun. Eine stärkere Anregung des exspiratorischen Mechanismus trat nicht ein.

b) Einfluss warmer Proceduren auf die Athmung.

In Bezug auf den Einfluss warmer Proceduren auf die menschliche Athmung scheint keinerlei Gesetzmässigkeit zu bestehen. Wir verwandten warmes und heisses Wasser in Form von Umschlägen, Uebergiessungen, Douchen und Sitzbädern. Es zeigte sich nicht nur kein gemeinsames Moment unter den Ergebnissen, welche die verschiedenen warmen Beeinflussungen zu Tage förderten, sondern es traten sogar bei demselben Individuum einander ganz entgegengesetzte Erscheinungen auf, wenn an verschiedenen Tagen ein und derselbe Versuch wiederholt wurde.

II. Einfluss auf die Pulsfrequenz.

Den Einfluss des reinen milden Kältereizes studirten wir in einer grossen Anzahl von Versuchen durch Aufgiessen von Aether auf den Arm. Es sei daran erinnert, dass wir unsere Zahlen durch Ausmessung unserer Curven erhielten, so dass wir die Raschheit der Herzaction von Secunde zu Secunde feststellen konnten. Wir rechneten die Werthe jedoch stets in Pulsschläge pro Minute um. So ergab z. B. ein Versuch, bei welchem viel Aether auf den Oberarm gegossen wurde:

Vor dem Versuch: Durchschnitt 80 per Minute.

Nach dem Aufgiessen des Aethers von 5 zu 5 Secunden gemessen: 73,5, 78,0, 78,0, 78,0, 78,0 per Minute.

Dieses Verhalten ist für den Puls bei der Abkühlung eines Körpertheiles durch Aufgiessen von Aether typisch. Es stellt sich sofort eine Herabsetzung der Pulszahl ein, welche während der ersten Secunden am bedeutendsten ist. Es war für uns interessant zu beobachten, dass diese Herabsetzung schon bei der Anwendung ganz geringer Aethermengen, bei einem Individuum schon bei dem Aufträufeln weniger Tropfen auf den Handrücken eintrat.

In einer anderen Serie von Versuchen studirten wir den Einfluss, den das Auftreffen bewegten kalten Wassers auf die Körperoberfläche in Bezug auf die Pulsfrequenz ausübt. In diesem Falle gesellt sich zu der reinen Kältewirkung die mechanische Wirkung des Wasserstrahls. Uebereinstimmend mit den Resultaten Ottfried Müller's erhielten wir stets sowohl bei kalten Güssen wie bei kalten Douchen zuerst eine Steigerung, sodann eine Herabsetzung der Pulsfrequenz.

Dass der mechanische Reiz die anfängliche Steigerung bewirkt,

scheint uns dadurch wahrscheinlich gemacht zu werden, dass diese bei stärkerer Zerstäubung einer Fächerdouche geringer ausfiel.

Als die Combination eines intensiven Kältereizes mit einem gelinden mechanischen Reiz ist die Bestreichung der Haut mit Eis zu betrachten. Der Einfluss der Kälte machte sich stets prompt als eine Herabsetzung der Pulsfrequenz bemerkbar. Die anfängliche Beschleunigung war stets gering, ja sie fiel sogar bei vorsichtiger Bestreichung der Rückseite des Oberarmes ganz aus.

War somit das Verhalten der Pulsfrequenz bei der Einwirkung von Kältereizen vollkommen typisch und mit den bekannten Principien in bester Uebereinstimmung, müssen wir abermals in Bezug auf die kurzdauernden Wärmereize eine absolute Irregularität constatiren. Nur bei den warmen Douchen erhielten wir stets einen beschleunigten Puls, während die Uebergiessungen der verschiedenen Körpertheile mit warmem und heissem Wasser den Puls bald beschleunigten, bald verlangsamten. Wir möchten nur hervorheben, dass sich die bedeutendsten Verlangsamungen des Pulses bei heissen Uebergiessungen der Fusssohle und der Hand einstellten. Wir wollen aber vorläufig nicht behaupten, dass dies mehr als ein Zufall war.

III. Einfluss auf die Pulscurve bezw. den Blutdruck.

a) Kalte Proceduren.

Wie in den vorhergehenden Abschnitten diente uns auch hier die Abkühlung durch aufgegossenen Aether als reiner Kältereiz. Fig. 2 zeigt den Verlauf einer Gärtner'schen Pulscurve während eines derartigen Versuches. Man sieht die Curve sofort nach dem Aufgiessen des Aethers sich erheben, aber schon nach wenigen Secunden wieder absinken und zwar unter die Norm, auf welchem Niveau sie sich sodann durch längere Zeit erhält. Dieses Verhalten zeigte sich regelmässig, wenn der Aether an einer entfernten Stelle aufgegossen wurde. Greift der Kältereiz in der Nähe der untersuchten Stelle an, dann machen sich Reflexe auf die Gefässe der betreffenden Region bemerkbar, auf welche wir hier nicht einzugehen gedenken.

Ganz analoge Resultate erhielten wir, wenn wir eine Körperstelle mit einem Stück Eis bestrichen. In der Curve (Fig. 3) ist sehr genau sowohl der Beginn wie das Aufhören des Reizes zu erkennen. Auffallend ist, dass die gewiss um vieles stärkere Abkühlung durch das Eis nicht auch einen um ebenso viel stärkeren Effect auf den Druck hervorbringt.

Die Wirkung ist um Vieles mächtiger, wenn das kalte Wasser eine grössere Hautfläche trifft. Fig. 4 stellt einen Versuch dar, bei welchem der Unterschenkel in Wasser von 4° C. eingetaucht wurde.

Anders als die ruhigen mechanisch nicht wirksamen Kältereize veränderten in unseren Versuchen die Güsse und Douchen die Druckcurve. Ein besonders sprechendes Beispiel ist in Fig. 5 dargestellt, welche einer während eines Unterschenkelgusses von 11° C. aufgenommenen Curve entspricht. Die in den früher beschriebenen Versuchen stets vorhandene Steigerung des Druckes fehlt hier. Es tritt vielmehr sofort eine be-



Fig. 6.

deutende Senkung ein. Zugleich fallen die sehr schön ausgedrückten respiratorischen Schwankungen des Blutdruckes auf.

Wir können uns bei dieser Sachlage nicht wundern, dass die verschiedenen Forscher mit den gewöhnlichen Blutdruckmessungsmethoden bald Steigerungen bald Senkungen im Anschlusse an Kältereize gefunden haben.

b) Warme Proceduren.

Die Einwirkungen des warmen und heissen Wassers fielen in Bezug auf den Blutdruck bedeutend geringer aus als diejenigen des kalten Wassers. In vielen Fällen, wo man bei der Stärke der ausgelösten Empfindungen auf grössere Veränderungen der Curve hätte gefasst sein dürfen, waren solche kaum nachweisbar, wie in der Fig. 6, welche während einer heissen Douche gezeichnet wurde.

Wo wir eine Reaction nachweisen konnten, bestand dieselbe in einer Senkung der Curve (Fig. 7).

Besonders deutlich zeigte sich diese stets dann, wenn der Wärmreize auf den Fuss, hauptsächlich die Sohle einwirkte.

IX.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Zur Frage der Autointoxication bei Stuhlverstopfung[1]).

Von

Dr. **Karl Glaessner.**

Im Folgenden soll der Versuch begonnen werden, die am normalen Thier gewonnenen Erfahrungen in Betreff der Darmverdauung und Darmresorption in Dünn- und Dickdarm[2]) auch für pathologische Verhältnisse zu verwerthen.

Ich habe zunächst die Obstipation ins Auge gefasst. Waren die Ursachen der chronischen habituellen Stuhlverstopfung bisher vorwiegend in einer primären Schädigung der motorischen Apparate des Darms gesucht worden (Nothnagel, Fleiner, Ebstein, Boas), so müsste man in Zukunft nach den Erfahrungen und Annahmen von Reichmann, Schmidt, Strasburger und Lohrisch hier auch dem primär veränderten Chemismus der Darmverdauung Rechnung tragen. Mit dem Wegfall reichlicher Gährungs- (Fäulniss-) Producte, welche wiederum eine Folge davon wäre, dass der bei abnormer (zu ausgiebiger?) Resorption der eingeführten Nahrungsstoffe an nährenden Substanzen arme Koth für die Darmbakterien einen ungünstigen Boden zur Entfaltung zersetzender Thätigkeit bilden würde, könnte nämlich auch ein massgebender Reiz für die Darmperistaltik verloren gehn. Ebenso aber ist es, wenigstens nach meiner Meinung, umgekehrt wahrscheinlich, dass die primär verlangsamte Darmperistaltik weitgehende und einer näheren Untersuchung zugängliche Veränderungen des Darmchemismus nach sich zieht. Die Discussion dieser Beziehungen erscheint zunächst wichtig mit Rücksicht auf die schweren Collapszustände bei Verschliessungen des Darms (Ileus). Für die Erklärung derselben ist der Reflex- und Infectionshypothese bekanntlich auch noch eine Intoxicationstheorie gegenübergestellt worden. In den letzten Jahren sind ausführliche Arbeiten von Kukula, Albeck und

1) Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.

2) Zeitschr. für klin. Med. 52. Bd. S. 361.

Borszéki, v. Genersich und P. Clairmont und E. Ranzi[1]), welche sich mit der Frage der Autointoxication in ganz directer Weise beschäftigen. Kukula, Albeck und P. Clairmont kommen zu dem Schluss, dass in der That im Darminhalt sowohl bei experimentell erzeugtem, wie beim Ileus des Menschen direct toxische Substanzen gebildet werden. Clairmont nimmt einen bakteriellen Ursprung dieser Gifte an. Aber auch mit Rücksicht auf gewisse, gelegentlich stärker hervortretende allgemeine Folgezustände der gewöhnlichen chronischen oder acuten Stuhlverstopfung ist das Studium dieser Verhältnisse von Bedeutung. Obwohl man zugeben muss, dass viele Menschen die Stuhlverstopfung scheinbar ohne ernstliche Störung des Allgemeinbefindens ertragen, so existiren doch andererseits speciell bei Kindern gar nicht so selten gemachte klinische Beobachtungen, wonach das durch pseudomeningitische Symptome, epileptiforme Anfälle, acute Psychosen, Angstzustände charakterisirte Krankheitsbild, welches bei eingetretenem Stuhle rasch und vollständig cessirte, unmittelbar und eindringlich an Autointoxication gemahnte [Ewald[2]), Stürtz[3]), Albu[4])]. Auch Fr. Müller[5]) kommt auf Grund seiner bekannten Kritik der (seit Bouchard) angenommenen Selbstvergiftungen intestinalen Ursprungs zu dem Schlusse, dass trotz der vielen geschehenen Fehlgriffe wenigstens bei einer Reihe von Krankheitszuständen ein ursächlicher Zusammenhang mit abweichenden Zersetzungsvorgängen im Darm kaum geleugnet werden kann.

Um einem exacten Nachweis eines solchen Zusammenhanges näher zu kommen, schien mir, speciell für das Studium der Obstipation, von vornherein aussichtsvoller als der Versuch, aus mehr oder weniger zersetztem Darminhalt einen Giftstoff zu isoliren, die (wenngleich mehr indirecte) Feststellung eines Allgemeinzustandes bei den Versuchsthieren, welchen wir nach anderweitigen Erfahrungen als toxischen beurtheilen dürfen. Die nöthigen Anhaltspunkte hierfür suchte ich zunächst aus der Aenderung der Zusammensetzung des Kothes einer- und des Harns andrerseits gegenüber den normalen Verhältnissen zu gewinnen.

Obstipation durch Vergiftung mit Opium.

Zu den Versuchen sind ausschliesslich Hunde verwendet worden. Die Thiere wurden unter streng vorgeschriebener Kost, welche meist aus Fleisch und Brot bestand, gehalten. In einem Vorversuch bestimmte ich die Zusammensetzung des Kothes und Urins in derselben Weise, wie es in meiner ersten Mittheilung angegeben ist, und dann erhielten die Thiere Opium, von welchem Hunde bekanntlich eine grosse Menge vertragen. Das Gift wurde in Fleischstücke eingehüllt zugeführt. Ich führe im Folgenden einen Versuch aus dieser Reihe an:

Versuch 1. Mittelgrosser Hund, Gewicht 8200 g, erhält täglich 500 g Fleisch, 250 g Brot, 400 g Wasser.

1) Archiv f. klin. Chirurgie. 73. Bd. 3. Heft.
2) Congress für inn. Medicin. 1898.
3) Berl. klin. Wochenschrift. 1902. No. 23.
4) Autointoxicationen des Intestinaltractus. Berlin 1895.
5) 16. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1898. S. 149.

a) Vorperiode: 5 Tage.

Der Urin wird täglich durch Katheterismus gewonnen, der Koth wird am Anfang und Ende der Vorperiode durch Carmin abgegrenzt, täglich erfolgt ein Stuhlgang.

α) Koth.

Koth feucht	Trocken-substanz	Wasser	N-Gehalt
283 g	26 g = 9 pCt.	257 g = 91 pCt.	0,6448 g = 100 pCt. coagulabler N: 0.3744 g = 57 „ nicht coagul. N: 0.2704 g = 43 „

Der nicht coagulable Koth-N zerfällt in

I. Albumosen-N = 14 pCt.

II. Durch Phosphor-Wolfr.-S. fällb. = 56 pCt.

III. Durch Phosphor-Wolfr.-S. nicht fällb. = 30 pCt.

β) Urin.

Menge g	N-Gehalt g	NH_3-Gehalt g	$\frac{N}{NH_3}$
420	7,77	0,35	22,2
400	7,74	0,42	18,6
320	7,92	0,46	17,0
300	7,65	0,42	18,7
360	6,68	0,38	17,7

b) Hauptperiode: 5 Tage.

Der Hund erhält täglich 6 g Opiumtinctur in 3 Dosen per os, am dritten und am letzten Tag je ein Stuhlgang. Kost und übrige Bedingungen wie oben.

α) Koth.

Koth feucht	Trocken-substanz	Wasser	N-Gehalt	pCt.
270 g	24 g = 91 pCt.	246 g = 90,9 pCt.	0,8320 g	100
			coag. N: 0,5002 g	60
			nicht coag. N: 0,3118 g	40

Der nicht coagulable N zerfällt in

I. Albumosen-N = 10 pCt.

II. Durch Phosphor-Wolfr.-S. fällb. = 60 pCt.

III. Durch Phosphor-Wolfr.-S. nicht fällb. = 10 pCt.

β) Urin.

Menge g	N-Gehalt g	NH_3-Gehalt g	$\frac{N}{NH_3}$
470	8,80	0,43	20,4
380	6,82	0,37	18,4
420	7,90	0,42	18,8
440	7,76	0,46	17,0
470	7,72	0,42	18,4

c) Nachperiode: Jeden 2. Tag Stuhlgang. 5 Tage.

α) Koth.

Feucht	Trockensubstanz	Wassergehalt	N-Gehalt	pCt.
300 g	28 g = 9,3 pCt.	272 g = 90,7 pCt.	0,7225 g	100
			coag. N: 0,4377 g	60,5
			nicht coag. N: 0,2848 g	39,5

Der nicht coagulable N zerfällt in

I. Albumosen-N = 12 pCt.
II. Durch Phosphor-Wolfr.-S. fällb. = 56 pCt.
III. Durch Phosphor-Wolfr.-S. nicht fällb. = 32 pCt.

β) Urin.

Menge g	N-Gehalt g	NH_3-Gehalt g	$\frac{N}{NH_3}$	Bemerkung
450	7,44	0,45	16,5	
420	7,72	0,38	20,3	
420	7,05	0,38	18,6	Stuhlgang
430	7,12	0,41	17,3	
500	6,67	0,32	20,8	Stuhlgang

Aus den angeführten Zahlen ist ersichtlich, dass sich unter dem Einfluss des Opiums (durch welches eine stärkere Beeinflussung der Peristaltik sich nicht hatte erzielen lassen) nichts Wesentliches änderte.

Im Koth bleiben Trockensubstanz und N-Gehalt annähernd dieselben, das Verhältniss zwischen dem coagulablen und nicht coagulablen N im Koth, sowie der einzelnen Fractionen des nicht coagulablen N bleibt das gleiche. Aber auch im Urin treten weder im N- noch im NH_3-Gehalt gröbere Unterschiede hervor. Die Thiere boten leider keine besonders anhaltende Obstipation dar; sie magerten auch nicht ab, verloren ihre Fresslust nicht, kurz verhielten sich ganz anders, als unter den im nächsten Abschnitt zu beschreibenden Umständen.

Obstipation durch Gegenschaltung des Darms.

Nachdem sich durch einige Versuche, welche dem unter 1) notirten ähnlich verliefen, ergeben hatte, dass mittels Opiums eine dauernde Obstipation sowohl, wie auffällige Veränderungen im Koth oder Urin der Thiere nicht leicht zu erzielen waren, ging ich daran, eine andere Methode der Passagebehinderung zu versuchen, die dem Bilde der habituellen Obstipation näher kommen sollte.

Zuerst wurde versucht, den Thieren durch Umschnürung des untersten Theils des Ileum eine Darmstenose und so eine Obstipation zu erzeugen. Doch trotz wiederholter Versuche gelang es auf diese Weise nicht, den Darm dauernd zu verlegen. Es schnitten nämlich die Fäden, welche die Serosa umgriffen, durch, der Darm heilte enorm rasch wieder zusammen und von Obstipation war natürlich keine Rede. Die Obduction dieser Thiere ergab kaum eine Narbe in der Muscularis, die Schnürnähte wurden gewöhnlich im Darmlumen vorgefunden. Zur Zeit der

Ausführung meiner Versuche erschien gerade die Arbeit von v. Genersich[1]), die sich auch mit der Erzeugung von Passagehindernissen im Hundedarm befasst und bezüglich der Umschnürung von Darmtheilen zum Zweck der Stenosirung zu genau den gleichen Resultaten kommt. v. Genersich konnte bei seinen Thieren durch feste circuläre Zuschnürung des Darmlumens nichts erzielen; wurde dagegen bloss eine lockere Constriction durch die Naht ausgeübt, so kam es allmählich zu Nekrose und Perforationsperitonitis. Dass die Herstellung eines experimentellen Ileus nicht leicht ist, darüber liegen auch schon ältere Angaben in der Literatur vor. Clairmont und Ranzi ist die Erzeugung mit einfacher Ligatur gelungen, wohl weil sie sich hierzu eines Dochtes, nicht des Fadens bedienten.

Im Hinblick auf diese schlechten Erfahrungen blieb noch die Möglichkeit, auf dem Wege der Gegenschaltung von Darmschlingen, eine echte, dauernde Obstipation zu erzeugen. Zuerst haben Kirstein[2]) und Mall[3]) Gegenschaltungsversuche am Darm unternommen. Aehnliche Experimente hat Kauders[4]) im Exner'schen Laboratorium im Jahre 1893 an der Katze ausgeführt. Jüngst haben nun Prutz und Ellinger[5]) berichtet, dass es durch Gegenschaltung einer Dünndarmschlinge beim Hunde gelingt, ein gewaltiges Hinderniss für die Fortbewegung im Darm zu schaffen, das nicht nur unmittelbare Folgen für die Darmpassage in Folge der entgegengesetzten Peristaltik im gegengeschalteten Darmstück hat, sondern auch dauernde anatomische Veränderungen (Dilatation in Folge der Stauung) auslöst.

Ich habe nun im Ganzen 3 Hunde in dieser Weise operirt und konnte bei allen drei Versuchsthieren eine ausgezeichnete und anhaltende Obstipation erzielen. Die Thiere magerten trotz guter Nahrungsaufnahme allmählich ab, und zwei davon gingen schliesslich kachektisch zu Grunde; eines der Thiere wurde nach zweimonatlicher Beobachtung getödtet. Ich lasse im Folgenden die Resultate der 3 Gegenschaltungsversuche in Kürze folgen.

Versuch 2. Mittelgrosser weiblicher Hund, wiegt 7650 g, wird täglich mit 500 g Rindfleisch (roh), 250 g Brot und 400 g Wasser ernährt, bis Stickstoffgleichgewicht erzielt ist.

a) Vorperiode. 10 Tage.

α) Koth. Entleerung erfolgt täglich.

Feucht	Trockensubstanz	Wassergehalt	N-Gehalt	pCt.
480 g = 100 pCt.	47 g = 9,7 pCt.	433 g = 91,3 pCt.	1,8672 g	100
			coag. N: 1,1244 g	60,2
			nicht coag. N: 0,7428 g	39,8

1) Bruns, Beiträge z. klin. Chirurgie. 41. Bd. S. 79.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 49.
3) John Hopkins Hospital Reports. Vol I.
4) Centralbl. f. Physiologie. 1893. S. 222.
5) Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 72. 1904. S. 415.

Nicht coagul. N = I. Albumosen N = 17 pCt.
II. durch Phosphorwolframsäure fällbar = 45 pCt.
III. „ „ nicht „ = 38 „

β) Urin (von je 2 Tagen).

Menge ccm	N-Gehalt g	NH_3-Gehalt g	$\frac{N}{NH_3}$
835	14,24	0,77	18,5
900	14,11	0,72	19,6
1200	12,17	0,74	16,4
840	13,94	0,68	20,4
950	14,43	0,68	21,2

b) Hauptperiode.

Der Hund wird in Aethernarkose laparotomirt und ein ca. 80 cm langes Stück des untersten Ileum knapp oberhalb des Coecum nach dem Vorgange von Prutz und Ellinger gegengeschaltet. Die Wunde wird geschlossen. Primärheilung, Entfernung der Nähte nach 10 Tagen. Während der ersten Woche wird der Hund nur mit etwas Milch genährt, in der 2. Woche erhält er seine in der Vorperiode angegebene Diät. Die Stuhlentleerungen finden jetzt in grossen Intervallen statt. Der erste Stuhl erfolgte 12 Tage post operationem, der zweite nach weiteren 10 Tagen, der dritte nach weiteren 11 Tagen etc. Das Thier, das sich zuerst von der Operation sichtlich erholt hatte, nimmt weiterhin allmählich an Gewicht ab. Beobachtungsdauer 2 Monate.

Die folgende Tabelle bezieht sich auf den Harn in der Periode zwischen dem ersten und zweiten Stuhlgang und der zweiten bis dritten Stuhlentleerung.

Harnmenge ccm	N-Gehalt im Harn g	NH_3-Gehalt im Harn g	$\frac{N}{NH_3}$	Bemerkung
430	10,89	0,49	22,2	1. Tag nach Stuhlgang
500	9,80	0,62	16,0	2. „ „ „
378	7,28	0,64	11,3	3. „ „ „
250	9,49	0,87	10,9	4. „ „ „
370	8,77	0,79	11,0	5. „ „ „
450	11,80	1,30	9,0	6. „ „ „
570	10,50	1,20	8,7	7. „ „ „
600	11,20	1,35	7,5	8. „ „ „
320	12,10	1,42	8,5	9. „ „ „
145	11,20	1,48	7,5	10. „ „ „
422	11,24	0,64	18,0	11. „ Stuhlgang
522	10,42	0,43	24,0	1. „ nach Stuhlgang
421	9,44	0,57	16,5	2. „ „ „
311	11,20	0,90	12,4	3. „ „ „
254	10,22	0,98	10,4	4. „ „ „
280	10,01	0,96	10,4	5. „ „ „
300	12,00	1,20	10,0	6. „ „ „
210	9,57	1,12	8,5	7. „ „ „
300	11,88	1,20	9,9	8. „ „ „
226	10,08	1,34	7,5	9. „ „ „
320	11,05	1,42	7,7	10. „ „ „
260	9,57	0,66	14,5	11. „ Stuhlgang
400	10,76	0,48	22,5	1. „ „

Aus der angeführten Tabelle ergeben sich einzelne bemerkenswerthe Aufschlüsse. Vor Allem fällt die hohe Stickstoffmenge im Urin auf im Gegensatz zur Vorperiode. Ferner ist sehr charakteristisch das allgemeine Ansteigen des Harnammoniaks im Verlaufe der Obstipation, sowie das plötzliche Heruntergehen der Ammoniakzahl nach der Entleerung eines Stuhles. Auf die vermuthliche Bedeutung dieser Verhältnisse soll später zurückgegriffen werden.

Was nun den Koth betrifft, welcher während der Obstipationsperiode gesammelt wurde, so ist derselbe von 3 Stuhlentleerungen gemischt und dann in der oben geschilderten Weise bearbeitet worden.

β) Koth.

Feucht	Trockensubstanz	Wasser	N-Gehalt	pCt.
670 g	36 g = 5,3p Ct.	634 g = 94,7 pCt.	1,6325 g	100
			coag. N: 0,8321 g	51
			nicht coag. N: 0,8004 g	49

Der nicht coagulable N zerfällt in

I. Albumosen-N = 12 pCt.,

II. durch Phosphorwolframsäure fällbare N = 78 pCt.,

III. „ „ nicht „ N = 10 pCt.

Bei der Betrachtung der Zusammensetzung des Obstipationskothes fällt vor Allem die geringe Menge an Trockensubstanz auf, ferner ist das Verhältniss des coagulablen N zum nicht coagulablen N im Koth ein geändertes. Der nicht coagulable N hat auf Kosten des coagulablen N zugenommen. Endlich hat sich auch die Vertheilung des nicht coagulablen N verändert. Hier überwiegen die durch Phosphorwolframsäure fällbaren Stoffe weitaus die anderen Fractionen.

Stelle ich nochmals die Werthe für die Vorperiode und die Versuchsperiode direct nebeneinander, so fallen die Unterschiede wohl noch viel krasser in die Augen.

Koth.

	Trockensubstanz	Coagulabler N	Nichtcoagul. N	Durch Phosphor-Wolfram-Säure fällbarer N
Vorperiode	9,7 pCt.	60 pCt.	39 pCt.	45 pCt.
Hauptperiode	5,3 „	51 „	49 „	78 „

Versuch 3. Dieser Versuch ist an einem kleinen, 5600 g schweren Hunde vorgenommen worden. Es wurde eine ca. 50 cm lange Dünndarmschlinge gegengeschaltet. Die Versuchsergebnisse ähneln sehr denjenigen des vorher angeführten Versuches, nur sind sie nicht ganz so ausgesprochen, da die absoluten Zahlen sich niedriger stellen. Ich führe aus diesem Versuch nur die N-Zahlen des Urins an, um die steigende Mehrausscheidung des Stickstoffs trotz dauernd guter und gleichmässiger Nahrungszufuhr zu demonstriren.

Am 57. Tag nach der Operation ging das Thier unter den Zeichen der Erschöpfung zu Grunde. Bei der Obduction fand sich hochgradige Abmagerung (Gewicht 2,8 kg) sowie eine grosse spindelförmige Dilatation oberhalb und im Bereiche der gegengeschalteten Darmpartie. Die Erweiterung war mit Nahrungsresten angefüllt. Keine Verwachsungen.

Harn.

Menge g	N-Gehalt g	Bemerkung
400	3,76	14 Tage nach der Operation
280	3,12	16 " " " "
320	3,05	18 " " " "
150	3,70	21 " " " "
170	4,20	22 " " " "
100	5,82	28 " " " "
120	5,77	29 " " " "
220	6,21	35 " " " "
200	6,00	36 " " " "
170	7,12	42 " " " "

Versuch 4 betrifft einen mittelgrossen, 7,5 kg schweren Hund, der unter denselben Bedingungen wie das Thier im Versuch 2 gehalten wurde. Es war, nachdem das Thier ins Stickstoffgleichgewicht gekommen war, ein ca. 70 cm langes Dünndarmstück gegengeschaltet worden. Auch bei diesem Thier kam es zur charakteristischen Kachexie, die N-Zahlen im Harn wuchsen regelmässig; die NH_3-Mengen im Urin nahmen entsprechend der Verstopfung zu. Im Koth zeigte sich die gleiche Abnormität bezüglich der Trockensubstanz und Stickstoffvertheilung. Ich stelle die Kothanalysen im Folgenden zusammen.

Koth.

	Trockensubstanz	Coagulabler N	Nichtcoagul. N	Durch Phosphor-Wolfram-Säure fällbarer N
Vorperiode	12,5 pCt.	68 pCt.	32 pCt.	40 pCt.
Hauptperiode	4,7 "	52 "	48 "	76 "

Das Thier wurde am 71. Tag nach dem Eingriff getödtet und zeigte bei der Section Veränderungen, die conform den oben beschriebenen waren. Nur hatten sich zwischen dem gegengeschalteten Darmstücke und dem übrigen Darmconvolut Verwachsungen ausgebildet, die den Versuch nicht ganz so rein erscheinen lassen.

Durch Gegenschaltung eines nahe dem Dickdarm gelegenen, genügend langen Dünndarmstückes gelingt es also, eine Stuhlverstopfung hervorzurufen, welche (sit venia verbo) auf die Bezeichnung „chronisch" einigen Anspruch hat; anatomisch gestalten sich die Verhältnisse oberhalb der gegengeschalteten Schlinge sehr ähnlich wie bei chronischer relativer Darmstenose, ohne dass aber das Lumen des Darms irgendwie beeinträchtigt wäre. Trotz reichlicher Ernährung führt die hiermit verbundene allgemeine Nutritionsstörung langsam zu Kachexie und Tod.

Im Stauungskoth ist zunächst die Trockensubstanz erheblich vermindert. Bereits Schmidt und Strasburger, sowie Lohrisch[1]) haben bei einer Anzahl von Patienten mit dem uncomplicirten Bild der chronischen habituellen Obstipation gefunden, dass die Trockensubstanz bei dieser Verstopfung sich sehr wesentlich kleiner herausstellt. Bei durch Opium künstlich obstipirt gemachten Menschen fand dagegen Lohrisch die Trockensubstanz eher höher, als bei ungehinderter Peristaltik. Lohrisch hielt es für sehr wahrscheinlich, dass dieses Ergebniss sich verallgemeinern lässt, dass somit die chronische habituelle Obstipation des Menschen überhaupt nicht eine primäre Erkrankung der motorischen Apparate darstelle, sondern einen Zustand secundärer Natur, analog der sogen. symptomatischen Obstipation. Ich lasse es zunächst völlig dahingestellt, ob in meinen eigenen Versuchen die Verminderung der Trockensubstanz auf ausgiebigere Resorption der Nahrungsstoffe oder auf stärkere Thätigkeit der Darmbakterien im Sinne der Zersetzung des Darminhaltes zurückzuführen ist; aber die Beobachtung dieser Verminderung des Trockenrückstandes an sich auch in meinen Experimenten, bei welchen doch wohl eine veränderte Peristaltik die ursprüngliche Störung bildet, erscheint nur schwer vereinbar mit den Schlüssen von Lohrisch.

Der Gesammt-N-Gehalt der Trockensubstanz des Kothes nimmt nicht ganz in demselben Verhältniss ab, wie diese selbst. Der nicht coagulable Stickstoff ist auf Kosten des coagulablen vermehrt. Darin spricht sich ein stärkeres Hervortreten der für die Dickdarmverdauung charakteristischen Eiweisszertrümmerung aus. Der nicht coagulable N besteht vorwiegend aus durch Phosphorwolframsäure fällbaren Stoffen.

Der Harnstickstoff steigt im Verlaufe der Obstipation an und erreicht gegen das Lebensende seine höchsten Werthe. Die Ammoniakausscheidung im Harn ist am niedrigsten unmittelbar nach einem Stuhlgang; sie steigt dann allmählich an, um das Doppelte und Dreifache des Ausgangswerthes zu erreichen, bis eine neue Stuhlentleerung die Ausscheidung sofort wieder zur Norm herabdrückt.

Schwierig dürfte es sein, für sämmtliche angeführten Verhältnisse, speciell diejenigen des Urins, eine vollständige Erklärung zu finden. Im Zusammenhang mit der weiteren Thatsache, dass bei länger dauernder Koprostase auch Aceton- und Acetylessigsäure im Urin auftreten, ist aber doch wohl die Annahme einer Intoxication als Ursache naheliegend. Mit dem Ausdruck Vergiftung soll vorläufig nichts weiter gesagt sein, als dass unter solchen Bedingungen das Eiweissmolecül im Darm zu Abbauproducten zerschlagen wird, welche sich bei der Resorption als minderwerthiges Material erweisen, sodass Unterernährung und Zerfall von Körpereiweiss erfolgen müssen. Freilich, diesen Schluss, auch nur in so vorsichtiger Fassung ausgesprochen, schon jetzt uneingeschränkt auf die gewöhnliche habituelle Obstipation des Menschen anzuwenden, schiene mir gewagt. Einschlägige Untersuchungen bei obstipirten und an chronischer relativer Darmstenose leidenden Menschen werden weitere Aufschlüsse bringen.

1) Deutsches Archiv für klin. Medicin, 79. Band, S. 383.

X.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ueber das Verhalten von Monaminosäuren im hungernden Organismus.

Von

Dr. **Rahel Hirsch.**

Schultze und Nencki beschäftigten sich zuerst mit der Frage, in welcher Weise der normale thierische Organismus sich gegenüber verfütterten Aminosäuren verhalte. Sie fanden, dass Leucin und Glykokoll beim Hunde als Harnstoff zur Ausscheidung gelangten. Diese Thatsache bestätigte Knierim für Asparaginsäure und Asparagin beim Hunde. Salkowski kam bei Verfütterung von Sarkosin und Alanin an Carnivoren und Herbivoren zu demselben Resultate. Dabei beobachtete Salkowski, dass nach Darreichung von 25 g Glykokoll per os beim Hunde ein Theil desselben unverändert ausgeschieden wurde. Blendermanns fand nach zugeführtem Tyrosin bei Kaninchen Tyrosinhydantoin im Harne. Mit Hilfe von Naphthalinsulfochlorid konnten jüngst Abderhalden und Bergell nach Zufuhr von Glykokoll (5 g), i-Alanin (3 g), Leucin (8 g), Phenylalanin per os die genannten Aminosäuren im Urin nicht wieder auffinden. Dieselben Autoren fanden auch nach subcutaner Injection von 2 und 3 g Glykokoll nur Spuren davon im Harne wieder. Dagegen ruft nach Abderhalden und Bergell subcutan injicirtes Glycyl-Glycin (3—4 g) beim Kaninchen Glykokollausscheidung im Harn hervor. Und bei entpankreasten Hunden wiederum fanden Bergell und Blumenthal nach Einspritzung von Glycyl-Glycin (3—4 g) kein Glykokoll, sondern bloss Spuren von Naphthalin-Sulfoglycylglycin. Stolte hatte gleichfalls kleine Mengen der wichtigsten Monaminosäuren in die Ohrvene eines Kaninchens injicirt. Bei allerdings sehr geringen Mengen der zur Einspritzung verwendeten Aminosäuren kam Stolte zu dem Resultate, dass Tyrosin und Phenylanalin keine deutliche Harnstoffvermehrung veranlasse, dass dagegen eine solche durch Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, durch im Verhältniss grosse Mengen von Glykokoll und anscheinend

auch durch Leucin bedingt werde. S. Salaskin und Kath. Kowalevsky fanden nach intravenöser Injection von 17 g Glykokoll nach 40 Minuten 2 g Naphthalinsulfoglycin im Harn, nach 60 Minuten noch weitere 1,4 g, nach etwa $1^1/_2$ Stunden noch 0,5 g.

Die vorstehend erwähnten Versuche beziehen sich alle auf das reichlich gefütterte Thier. Demgegenüber habe ich mich mit dem Verhalten einiger Monaminosäuren, spec. des Alanins und des Glykokolls, bei Versuchsthieren im Hungerzustande beschäftigt.

Versuchsanordnung. Das Thier (Hund) wurde in das Hungerstickstoffgleichgewicht gebracht, dann per os oder auch subcutan Alanin eingeführt. Die mit Hilfe des Katheters gewonnenen Harnmengen (24 Stunden) wurden auf 500 ccm aufgefüllt, dann der Gesammtstickstoffgehalt, der Harnstoffstickstoff (Schöndorff), der Ammoniakstickstoff (Nencki-Steyrer) und der Stickstoff des Phosphorwolframsäureniederschlags bestimmt. Der Stickstoff der Monaminosäurenfraction wurde indirekt berechnet. Nach Zufuhr der Aminosäuren wurde stets auch versucht mit Hilfe von β-Naphthalinsulfochlorid dieselben im Harne wieder aufzufinden.

Tabelle I.

Hungertage	Harnmenge	Gesammt-N in pCt.	Gesammt-N in g	Harnstoff-N in pCt.	Harnstoff-N in g	Phosphorwolfs. nd. in pCt.	Phosphorwolfs. nd. in g	Monamin-N in pCt.	Monamin-N in g	Amid-N in pCt.	Amid-N in g	Bemerkungen
1	55	0,182	0,910	—	—	—	—	—	—	—	—	27. 12. 03. Hund wiegt 6000 g.
2	110	0,380	1,904	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	106	0,394	1,970	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	80	0,374	1,870	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	80	0,40	2,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	48	0,328	1,64	82,3	1,349	—	—	—	—	0,006	0,018	—
7	44	0,350	1,750	85,2	1,494	—	—	—	—	0,006	0,019	—
8	36	0,343	1,718	88,1	1,512	—	—	—	—	0,003	0,014	—
9	38	0,322	1,610	83,5	1,344	—	—	—	—	0,006	0,029	—
10	30	0,238	1,190	83,0	0,987	—	—	—	—	0,013	0,012	Hund wiegt 4010 g.
11	104	0,756	3,780	92,592	3,500	5,237	0,198	2,169	0,082 ind.	0,003	0,016	**10 g i-Alanin = 1,573 g N per os.**
12 13	112	0,411	2,058	84,985	1,749	9,086	0,187	5,928	0,122 ind.	0,014	0,071	—
14	50	0,333	1,666	83,193	1,386	11,834	0,197	4,381	0,082 ind.	0,004	0,021	—
15	76	0,546	2,730	92,820	2,534	5,454	0,150	1,684	0,046 dir.	0,013	0,018	**10 g i-Alanin per os.**
16 17	50	0,285	1,428	88,235	1,260	11,764	0,168	0,000	0,000 dir.	0,014	0,07	—
18 19	48	0,448	2,240	95,689	2,130	4,598	0,113	0,312	0,007 dir.	0,008	0,04	—
20	52	0,571	2,856	94,697	2,702	3,956	0,113	1,435	0,041 ind.	0,018	0,09	**7 g d-Alanin per os = 1,1011 g N.**
21 22	25	0,288	1,442	85,991	1,240	—	—	—	—	0,04	0,02	— —
23	32	0,389	1,946	—	-			—	—	—	—	Hund wiegt 3600 g.
26	28	0,238	1,190	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27	32	0,280	1,400	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28	34	0,280	1,400	—	—	—	—	—	—	—	—	Abends todt.

Wie aus der Tabelle I hervorgeht, zeigt der Hungerhund, dem 10 g Alanin per os zugeführt wurden, dasselbe Verhalten wie das gefütterte Thier, d. h. der Gesammtstickstoff nimmt ebenso wie der Harnstoffstickstoff annähernd um die durch 10 g Alanin zugeführte Stickstoffmenge zu. Dasselbe Verhalten zeigt d-Alanin, von welchem Herr Dr. Bergell mir ein Quantum freundlich überliess.

Der Versuch Naphthalinsulfoalanin aus dem Harn zu gewinnen, verlief negativ. Ein Product wurde gewonnen, das sich nach der Analyse als das Amid dieser Verbindung erwies.

Ber. C 57,97 H 4,34
Gef. C 57,75 H 4,41
Schmelzpunkt: 216° [1]).

Tabelle II.

Hungertag	Urinmenge ccm	Ges.-N. pCt.	Ges.-N. g	Bemerkungen
1.	—	—	—	Hund wiegt 7410 g
2.	—	—	—	
3.	—	—	—	
4.	225	1,2	6,0	
5.	175	0,58	2,9	
6.	200	0,60	3,0	
7.	140	0,56	2,8	
8.	160	0,84	4,2	**15 g i-Alanin = 2,35 g N subcutan**
9.	120	0,44	2,21	
10.	100	0,45	2,25	
11.	80	0,437	2,184	Hund wiegt 5800 g

Die Urinmenge vom 8. Tage wird mit β-Naphthalinsulfochlorid geschüttelt. Beim Ansäuern bildet sich ein weisser krystallinischer Niederschlag, der beim Stehen in der Kälte nach 24 Stunden sich mikroskopisch aus feinen sternförmig verwachsenen Nadeln bestehend erweist. Gereinigt wurde die Substanz durch Lösen in heissem Wasser, aus dem sie sofort weiss, krystallinisch, ausfällt. Aus heissem Wasser krystallisirt die Substanz in meist zugespitzten Tafeln, aus verdünntem heissen Alkohol in meist langen spiessartigen Prismen. Beim Erhitzen im Capillarrohr sintert sie von 117° ab und schmilzt bei 126—127° zu einem hellen, fast farblosen Oel. Die Substanz wurde im Vacuum getrocknet. 1,5 g Substanz wurden aus dem Urin gewonnen.

0,2170 g Substanz $C_{13}H_{13}O_4NS$ Ber. C 55,91 H 4,66
Gef. C 55,78 H 4,62

Tabelle II lehrt, dass subcutan injicirtes i-Alanin vom Hungerhund nicht vollständig oxydirt wird. Wie der Schmelzpunkt der dargestellten Naphthalinsulfoverbindung anzeigt — das racemische β-Naphthalinsulfoalanin schmilzt bei 150—151° (corr. 152—153°), das β-Naphthalinsulfo-d-Alanin

1) Es wurde auch der Versuch gemacht, mit Hülfe von β-Naphthalinsulfochlorid die Carbaminsäure aus Lösungen zu isoliren. Die Säure wurde als Kalksalz dargestellt oder auch durch Einleiten von Kohlensäure und Ammoniak in Alkohol gewonnen und sofort mit β-Naphthalinsulfochlorid geschüttelt; die Carbaminsäure erwies sich aber als so labil, dass stets nur die Ammoniakverbindung resultirte.

sintert von 117° ab und schmilzt bei 122—123° (Emil Fischer und Peter Bergell) — handelt es sich hier um Ausscheidung von β-Naphthalinsulfo-d-Alanin in grösseren Mengen (über 1,5 g). Dass auch der thierische Organismus die Tendenz zeigt, optisch inactive Substanzen zu zerlegen, geht aus diesem Versuch sowie aus einem späterhin noch zu erwähnenden anderen bestimmt hervor. Einschlägige Arbeiten zeigen dasselbe Verhalten für Substanzen aus der Kohlehydratreihe, so für Arabinose (Neuberg und Wohlgemuth), für Mannose (Neuberg und Mayer). Al. Mc. Kenzie constatirte dieselbe Thatsache für die racemische β-Oxybuttersäure. Brion dagegen beobachtete bei seinen Versuchen mit den Weinsäuren, dass die inactive Traubensäure unverändert ausgeschieden wurde. Nur in ganz vereinzelten Fällen beobachtete er eine schwache Rechtsdrehung. Da im vorliegenden Versuche (Tabelle II) das racemische Alanin subcutan injicirt wurde, fällt der Einwand, den Mc. Kenzie den vorstehend erwähnten Versuchen von Brion entgegenhält, weg. Brion verfütterte die Weinsäuren per os, so dass also Bakterienwirkung im Darme als Ursache der Aufspaltung des racemischen Gemisches immerhin in Frage kommen könnte.

Aus der Tabelle II geht weiterhin hervor, dass bemerkenswerther Weise nach Einverleibung von 15 g Alanin annähernd 1 g Stickstoff retinirt worden ist.

Im Gegensatz zu diesem Hungerhund (II) steht das Verhalten eines reichlich gefütterten Thieres, dem ich 15 g i-Alanin subcutan beibrachte (der betr. Versuch ist nicht in Tabelle II enthalten). Auch nicht Spuren einer Naphthalin-Sulfoverbindung konnten nachgewiesen werden, auch nicht mittelst der Modification des Naphthalinsulfoverfahrens von Ignatowski. Mehrere Versuche, bei normal gefütterten Hunden per os zugeführtes Alanin im Harn wieder zu gewinnen, verliefen ebenfalls vollkommen negativ.

Zufällig kam ich dazu, Parallelversuche an einem (gefütterten) Hunde, dem im Laboratorium das Pankreas exstirpirt worden war, anzustellen. 4 Tage nach der Pankreasexstirpation injicirte ich dem Hunde 5 g i-Alanin subcutan, 10 Tage nach der Operation 15 g i-Alanin subcutan. Auch nicht Spuren von Alanin waren im Harne der betreffenden noch in dem der darauf folgenden Tage nachweisbar.

Aus Tabelle III geht hervor, dass beim Phloridzinhungerthiere von 10 g i-Alanin (per os) an 3 g als β-Naphthalinsulfo-d-Alanin ausgeschieden wurden. Die Gesammtstickstoffausscheidung blieb dieselbe wie an den Tagen zuvor. Das Thier zeigte reichlich Aceton und Acetessigsäureausscheidung und war am Abend des 18. Hungertages todt. Selbst wenn diese Absonderung des Alanins durch die Nieren Aeusserung eines prämortalen Stadiums wäre, bliebe die Thatsache doch interessant genug.

In Tabelle IV wird ersichtlich, dass von 10 g Glykokoll, die per os einem andern Phloridzinhungerhunde zugeführt worden waren, auch nicht Spuren wiedergefunden werden konnten.

Zur Frage, in welcher Weise der stickstofffreie Antheil des Alanins im Organismus in Fällen wie aus den aus Tabelle I ersichtlichen, verwerthet wird, habe ich vorläufig in meinen Versuchen nicht Stellung genommen.

Tabelle III.

Hungertag	Harnmenge in ccm	Zugeführte H_2O-Menge in ccm	Ges.-N in pCt.	Ges.-N in g	Harnstoff-N in pCt.	Harnstoff-N in g	Amid-N in pCt.	Amid-N in g	Glukose in pCt.	Glukose in g	Bemerkungen
1.	400	250	0,425	2,128	—	—	—	—	—	—	Hund wiegt 8700 g.
2.	400	250	1,176	5,880	—	—	—	—	—	—	—
3.	150	200	0,728	3,640	—	—	—	—	—	—	—
4. 5.	190	200	1,12	5,60	—	—	—	—	—	—	—
6.	110	125	0,596	2,98	—	—	—	—	—	—	—
7.	85	100	0,434	2,170	—	—	—	—	—	—	—
8.	110	100	0,509	2,548	—	—	—	—	—	—	—
9. 10.	180	240	0,865	4,326	—	—	—	—	—	—	—
11.	80	80	0,439	2,199	—	—	—	—	—	—	—
12.	230	310	0,947	4,737	—	—	—	—	4,6	12,0	Hund wiegt 8000 g. 4 g Phloridz. subcutan.
13.	295	290	1,058	5,292	—	—	—	—	4,7	13,8	4 g Phloridz. subcutan.
14.	350	310	1,218	6,096	—	—	—	—	4,9	17,39	do.
15.	502	400	1,215	6,076	57,83	3,514	0,078	0,386	3,5	18,05	do.
16.	500	440	1,237	6,188	55,88	3,458	0,08	0,44	3,4	17,24	4 g Phloridz. subcutan, reichlich Aceton und Acetessigsäure.
17.	500	450	1,237	6,188	55,23	3,416	0,067	0,346	3,4	17,24	**10 g i-Alanin = 1,573 g N.** Hund ist Abends todt.

Aus 200 ccm Urin vom 17. Tage werden 1,2 g β-Naphthalinsulfo-d-Alanin wiedergewonnen, im Ganzen (500 ccm Urin wurden entleert) waren somit an 3 g ausgeschieden worden. Schmelzpunkt der im Vacuum getrockneten Substanz bei 126 bis 127 °, von 117 ° an fängt sie an zu sintern.

$C_{13}H_{13}O_4NS$	Ber.	C 55,91	H 4,66	N 5,2
	Gef.	C 55,26	H 4,42	N 5,1

Tabelle IV.

Hungertag	Harnmenge ccm	Eingeführte H_2O-Menge	Glukose pCt.	Glukose g	Bemerkungen
1.	450	300	6,6	30	Hund wiegt 8500 g. 4 g Phloridz. subcutan.
2.		Diarrhoe			4 g Phloridz. subcutan.
3.	510	270	6,3	32,5	4 g Phloridz. subcutan.
4.	500	400	6,7	33,5	4 g Phloridz. subcutan.
5.	660	400	6,0	39,6	4 g Phloridz. subcutan. **10 g Glykokoll per os.**
6.	450	350	6,4	28,8	4 g Phloridz. subcutan.
7.	440	320	8,2	36,08	4 g Phloridz. subcutan.
8.	310	250	5	15,5	4 g Phloridz. subcutan.
9.		Diarrhoe			4 g Phloridz. subcutan.
10.		„			todt.

Als wichtigstes Versuchsergebniss möchte ich auf den Unterschied hinweisen, welcher sich ergeben hat zwischen dem reichlich gefütterten und dem Hungerthier.

Literaturangaben.

Abderhalden u. P. Bergell, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 39. S. 9. (1903.)
P. Bergell u. F. Blumenthal, Pflüger's Archiv. CIII. (1904.) S. 627.
Blendermanns, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 6. S. 234.
Brion, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 25. S. 283. (1898.)
Emil Fischer u. Peter Bergell, Ber. der Deutschen Chem. Gesellschaft. Jahrgang XXXV. Heft 17.
A. Ignatowski, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. XLII. S. 371.
Al. Mc. Kenzie, Transactions of the Chem. Soc. London. Bd. 819. S. 1409. (1902.)
Knierim, Zeitschrift f. Biologie. Bd. 10. S. 263.
Neuberg u. Mayer, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 37. S. 530. (1903.)
Neuberg u. Wohlgemuth, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 25. S. 41. (1902.)
S. Salaskin u. Kath. Kowalevsky, Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. XLII. S. 412.
Salkowski, Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. 4. S. 100.
Schultze u. Nencki, Zeitschrift für Biologie. Bd. 8. S. 124.
Stolte, Hofmeisters Beiträge. Bd. 5. S. 15.
Steyrer, Hofmeisters Beiträge. Bd. 2. S. 312.

XI.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Der „physiologische Dampfdruck" und seine Bedeutung für Klimakuren und Badekuren.

Von

Dr. **Frankenhäuser,**
Privatdocent an der Universität.

(Hierzu Tafel XIV.)

Für die Kuren in klimatischen Kurorten und in Badekurorten vermissen wir zur Zeit noch den klaren Ueberblick über den Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung mehr als in irgend einem anderen Gebiete der Therapie.

Wir vermissen daher auch in keinem anderen Gebiete in gleichem Grade wahrhaft wissenschaftliche Indicationen; in Folge dessen hat in keinem Gebiete das Bestreben nach einer objectiven rationellen Weiterentwickelung eine ungünstigere Grundlage gegenüber der reinen Empirie oder richtiger gesagt gegenüber der alten Tradition und ihren Schlagworten.

Die practische Erfahrung kann auf grosse unangefochtene Erfolge auf diesen Gebieten hinweisen. Die wissenschaftliche Erkenntniss hat an ihnen nur sehr wenig zu fördern vermocht. Es fehlen ihr die Handhaben, um mit zuzugreifen, das heisst klare wissenschaftlich discutirbare Beziehungen zwischen dem Heilmittel, also dem Klima und dem Badewasser einerseits und den Reactionen des menschlichen Organismus andererseits.

Die klimatischen Einflüsse sind bei beiden Kuren als hervorragendes Heilmittel anerkannt. Ebenso ist es anerkannt, dass der Wärmegehalt der Luft bei diesen klimatischen Einflüssen eine ganz hervorragende Rolle spielt. Aber die Unklarheiten beginnen, sobald wir versuchen, diesen Wärmegehalt der Luft und seine Beziehungen zum gesunden und kranken Organismus näher zu analysiren.

Der Wärmegehalt der Luft setzt sich aus 2 Factoren zusammen: erstens aus der freien Wärme der Luft, die in der Temperatur ihren physikalischen Ausdruck findet; zweitens aus der latenten Wärme der Luft, welche in dem Gehalte der Luft an Wasserdampf und dem

Dampfdrucke, welchen dieser ausübt, seinen physikalischen Ausdruck findet. Jeder Millimeter Dampfdruck stellt einen Vorrath an latenter Wärme dar, welcher derjenigen freien Wärme ungefähr gleichwerthig ist, welche die Temperatur der Luft um 2° C. zu erwärmen vermag. So enthält z. B. eine Luft von 21° C. und 9,0 mm Dampfdruck ebensoviel Wärme wie eine absolut trockene Luft (Dampfdruck = 0) von 21 + 2×9 = 39° C. (Vergl. J. Schubert. Der Wärmeaustausch im festen Erdboden in Gewässern und in der Atmosphäre. Berlin. J. Springer. 1904. S. 18. Es darf nicht übersehen werden, dass der dort verwendete Factor der „specifischen" Feuchtigkeit in „absolute" Feuchtigkeit umgerechnet werden muss, um für unsere Betrachtungen verwendbar zu sein.)

Nun ist ja allgemein bekannt, dass neben der Lufttemperatur auch der Wasserdampf der Luft und seine latente Wärme auf den menschlichen Organismus einwirken, und dass beide Einwirkungen mit einander in Beziehung stehen. Doch hat es bisher nicht gelingen wollen, diese Beziehungen klar zu deuten.

Die freie und die latente Wärme der Luft stehen dadurch mit dem Stoff- und Kräftehaushalt des Organismus in sehr wichtigen gemeinsamen Beziehungen, dass sie die Geschwindigkeit beeinflussen, mit welcher der Organismus Wasserdampf an die Atmosphäre abgiebt. Und die Geschwindigkeit dieser Wasserdampfabgabe ist für den Organismus in zweifacher Beziehung wichtig. Denn erstens ist das Wasser der Hauptbestandtheil unseres Körpers, das eigentliche Lösungs- und Quellungsmittel aller anderen Bestandtheile; die Geschwindigkeit seiner Abfuhr zieht in hohem Grade die Resorptions- und Secretionsorgane und den ganzen dazwischen liegenden Stoffwechsel in Mitleidenschaft. Zweitens ist die Abgabe von Wasserdampf an die Atmosphäre ein ganz wesentlicher Factor unseres Wärmehaushaltes. Denn jedes Gramm Wasser entzieht bei seiner Verdampfung dem Organismus ca. 600 cal. Wärme.

Es muss daher zur Beurtheilung der Wirkungen eines Klimas auf den Organismus von ganz elementarer Bedeutung sein, diejenigen Factoren genau festzustellen und rechnerisch verwerthbar zu machen, von welchen die Geschwindigkeit abhängt, mit welcher der Organismus Wasserdampf an die Atmosphäre abgiebt.

Die früheren Versuche in dieser Beziehung haben keine Einigung ergeben, und konnten auch kein befriedigendes Ergebniss haben. Denn sie versuchten, die Berechnung dieser Factoren auf rein physikalischer Grundlage auszuführen und liessen die physiologischen Verhältnisse ausser Acht.

Die Geschwindigkeit, mit welcher der Dampf von einer verdunstenden Fläche abströmt, ist abhängig von der Differenz zwischen zwei Drucken oder zwei Spannungen. Ganz ähnlich wie die Geschwindigkeiten einer Wasser- oder Luftströmung der Differenz der mechanischen Drucke im Stromgebiet, wie die Geschwindigkeit eines elektrischen Stromes der Potentialdifferenz, wie die Geschwindigkeit der Wärmeströme der Temperaturdifferenz proportional ist, so ist die Geschwindigkeit des Dampfabflusses proportional der Differenz zwischen dem Dampfdruck der ver-

dunstenden Fläche und dem Dampfdrucke, welcher in der Atmosphäre herrscht.

Man hat nun die Raschheit der Verdunstung, welche ein Klima hervorruft, seine Evaporationskraft gleichgesetzt dem jeweiligen physikalischen Sättigungsdeficit, d. h. der Differenz zwischen dem Dampfdrucke einer freien verdunstenden Wasserfläche und dem Dampfdrucke, welchen die Atmosphäre besitzt. Es ist dabei vorausgesetzt, dass die Wasserfläche und die Luft gleiche Temperatur haben.

Das physikalische Sättigungsdeficit ist also gegenwärtig derjenige Factor, welchem von den Meteorologen der maassgebende Einfluss zuerkannt wird. (Vergl. J. Hann, Lehrbuch der Meteorologie. Leipzig 1901, bei Chr. Herm. Tauchnitz. S. 213; vergl. aber auch von Demselben, Handbuch der Klimatologie. Stuttgart 1883, bei J. Engelhorn. S. 34. Aus dem Vergleiche ergiebt sich, dass auch in der klassischen Meteorologie eine gewisse Unsicherheit über diese Frage herrscht.)

Wenn man mit Q_1 die Menge Wasser bezeichnet, welche in der Zeiteinheit verdampft, wenn der Dampfdruck der verdunstenden Wasserfläche $= E_1$ und der Dampfdruck der Atmosphäre $= e_1$ ist, und mit Q_2 die Menge Wasser, welche in der Zeiteinheit verdampft, wenn der Dampfdruck der verdunstenden Wasserfläche $= E_2$ und der Dampfdruck der Atmosphäre $= e_2$ ist, so ergiebt sich die Formel

$$Q_1 : Q_2 = E_1 - e_1 : E_2 - e_2.$$

(Andere complicirtere Formeln, welche auch den Wind berücksichtigen wollen, übergehen wir. Wir sehen auch bei unseren Betrachtungen von den barometrischen Einflüssen ab, weil sie zu klein sind, um einen wesentlichen Einfluss auf die Grösse der Verdunstung unter den gegebenen Bedingungen auszuüben.)

Mag nun dieser Ausdruck auch genügen zur Anwendung auf rein meteorologische Betrachtungen in Bezug auf die unbelebte Natur und vielleicht auch auf die Vegetation, so ist er doch vollkommen ungeeignet zur Anwendung auf den menschlichen Organismus.

Denn wir können die Dampfspannung, welche den verdunstenden Flächen des menschlichen Organismus eigen ist, durchaus nicht vergleichen und noch weniger gleichsetzen der Dampfspannung einer freien Wasserfläche von Lufttemperatur.

Während die Dampfspannung einer Wasserfläche nach physikalischen Gesetzen von der Temperatur abhängt, bieten die verdunstenden Flächen des menschlichen Organismus überaus mannigfache Verhältnisse in Bezug auf Temperatur, Feuchtigkeit und Hygroskopie. Sie haben ihre Eigentemperatur, sind zum Theil benetzt, zum Theil kaum merkbar feucht, zum Theil der freien Luft ausgesetzt, zum Theil mit Kleidungsstoffen bedeckt u. s. w. Vor allem aber reagiren sie auf äussere und innere Einflüsse nicht nach rein physikalischen Gesetzen, sondern durch Lebensäusserungen, durch physiologische Reactionen.

Wollen wir uns bei der Verfolgung unserer Fragen nicht von vornherein auf zweifellos falsche Wegweiser verlassen, so müssen wir uns darüber klar sein, dass wir auf Grund rein physikalischer Angaben niemals den rechten Weg finden

können. Wir müssen vielmehr die physiologischen Bedingungen berücksichtigen, und versuchen uns sichere Anhaltspunkte zu verschaffen über denjenigen Dampfdruck, welchen die verdunstenden Flächen des menschlichen Organismus entwickeln. Denn nur auf Grund der Werthe, welche dieser Dampfdruck zeigt, welchen ich als physiologischen Dampfdruck bezeichnen will, können wir uns ein klares, wissenschaftlich discutirbares Bild machen von dem wichtigen Factor, welchen ich als physiologisches Sättigungsdeficit bezeichnen will, d. h. der Differenz zwischen dem Dampfdruck der verdunstenden Fläche des Organismus und dem Dampfdruck der Atmosphäre. Erst wenn wir diese Elementarfactoren festgelegt haben, können wir auf sicherer Grundlage an die wissenschaftliche Erörterung der Hauptfactoren eines Klimas herantreten.

Es fragt sich nun, ob wir in Anbetracht der überaus complicirten Verhältnisse, welche das menschliche Individuum in Bezug auf den physiologischen Dampfdruck bietet, überhaupt ernstlich daran denken können, irgend welche rechnerisch verwendbaren Werthe für den physiologischen Dampfdruck zu gewinnen. Eine nähere Prüfung dieser Frage hat mir gezeigt, dass dies in der That gelingt; nur müssen wir uns bei der Einschätzung dieses Werthes immer bewusst sein, dass er kein physikalischer, sondern ein physiologischer ist und dass er daher auch nach physiologischem Gesetze variabel ist.

Wir müssen uns zunächst eine Norm des physiologischen Dampfdruckes schaffen, um welche wir die verschiedenen Varietäten gruppiren können. Als eine solche Norm können wir den durchschnittlichen Dampfdruck betrachten, den die verdunstenden Flächen eines normalen Menschen unter normalen Bedingungen entwickeln. Als geeignetes Object können wir einen gut genährten, gesunden, leicht bekleideten Mann nehmen, welcher längere Zeit nach der Mahlzeit in unbewegter Luft im Schatten ruht.

Wir müssen uns ferner darüber klar sein, dass an einem solchen Object zwei Verdunstungsvorgänge grundsätzlich verschiedener Natur vor sich gehen, das ist erstens die Verdunstung im Athmungstractus, zweitens die Verdunstung von den bekleideten und unbekleideten Oberflächen. Da die Letzteren im weiteren Verlaufe unserer Betrachtungen unser Interesse vorwiegend in Anspruch nehmen werden, so sollen die ersteren hier nur kurz skizzirt werden.

Die hochfeuchten und hochwarmen Flächen der Athmungswege zeigen einen sehr hohen und dabei sehr wenig variablen physiologischen Dampfdruck. Sie sättigen die inspirirte Luft durchschnittlich mit ca. 43 mm Dampfdruck, gleichgültig, welche Temperatur und welchen Dampfdruck die inspirirte Luft zeigte. Der Dampfdruck von 43 mm entspricht dem Dampfdrucke, welche eine freie Wasserfläche von 35,5° C. entwickelt.

Der Wasserdampfverlust, welchen der Organismus durch die Athmungswege erleidet, ist jedoch vor Allem auch abhängig von der Athmungsgrösse, also der Tiefe × Frequenz der Athemzüge. Diese ist wiederum von sehr vielen physiologischen und physikalischen Bedingungen abhängig. Da ihre Erörterung von unserem Thema zu weit abführen würde, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Für die Oberflächen des menschlichen Körpers ist die Annahme berechtigt, dass die Verdunstung proportional dem physiologischen Sättigungsdeficit ($E\varphi - e$), also im gegebenen Falle proportional der Differenz zwischen dem durchschnittlichen Dampfdrucke der Oberflächen unseres normalen Objectes ($E\varphi$) und dem Dampfdrucke der umgebenden Atmosphäre (e) vor sich geht.

Nun besitzen wir über die Wasserdampfabgabe solcher Personen bei verschiedenen Dampfdrucken und bei verschiedenen Temperaturen sehr eingehende und sorgfältige Untersuchungen (vergl. Rubner, Klimatotherapie in Goldscheider und Jacobs Handbuch der physikalischen Therapie. Rubner und Lewaschew, Archiv für Hygiene. Bd. 29.)

Wenn wir uns diese Angaben, welche auf pCt.-Luftfeuchtigkeit berechnet sind, in Dampfdrucke umrechnen, so können wir prüfen, ob nach Abzug der Verdunstung von den Athmungswegen sich thatsächlich ein gesetzmässiger Einfluss eines physiologischen Dampfdruckdeficits nachweisen und berechnen lässt.

Diese Prüfung ergiebt, dass wirklich ein solcher gesetzmässiger Einfluss nachweisbar, und dass der durchschnittliche physiologische Dampfdruck der Oberfläche unserer Versuchspersonen berechenbar ist. Wir wollen diesen Werth als den „normalen physiologischen Dampfdruck“ bezeichnen.

In der beigefügten Figur 1 ist der stündliche Wasserdampfverlust der Versuchsperson bei 15, 20, 25 und 30° C. und bei steigendem Dampfdruck der Atmosphäre graphisch (a, b, c und d; e ist der Wasserdampfverlust der Athmungswege) dargestellt. Ein Blick auf die geradlinigen Curven bestätigt, was schon die nach Procent berechneten Angaben vermuthen liessen: Der Wasserdampfverlust der menschliche Oberflächen nimmt bei gleichbleibender Temperatur um gleiche Werthe ab, wenn der Dampfdruck der Atmosphäre um gleiche Werthe wächst. Die jeweilen ausgeschiedene Wasserdampfmenge Q ist also proportional der Differenz zwischen dem Dampdruck der Atmosphäre e und einem Werthe, in welchem wir den gesuchten physiologischen Dampfdruck $E\varphi$ zu suchen haben. Wenn beide Drucke sich das Gleichgewicht halten, wenn also das physiologische Sättigungsdeficit $E\varphi - e = 0$ wird, so muss die Wasserdampfabgabe von der menschlichen Oberfläche ganz aufhören, also $Q = 0$ werden. Wir sehen aus der Curve, dass dieser Zustand eintritt

bei	15°	C.,	wenn e	= 9,5	mm
„	20°	„	„ „	= 14,7	„
„	25°	„	„ „	= 23,6	„
„	30°	„	„ „	= 44,7	„

ist. Und da in diesem Falle $e = E\varphi$ ist, so können wir diese Werthe ohne Weiteres für den normalen physiologischen Dampfdruck einsetzen.

Wir können den normalen physiologischen Dampfdruck auch rein rechnerisch für jede einzelne Temperatur feststellen, wenn wir die Angaben darüber besitzen, welche Mengen Wasserdampf (Q_1 und Q_2) die Oberfläche bei dieser Temperatur und bei verschiedenen bekannten

Dampfdrucken der Atmosphäre (e_1 und e_2) ausgeschieden hat. Dann ergiebt sich nämlich aus der Proportion

$$Q_1 : Q_2 = (E\varphi - e_1) : (E\varphi - e_2)$$

der Werth

$$E\varphi = \frac{Q_1 \cdot e_2 - Q_2 \cdot e_1}{Q_1 - Q_2}.$$

Ich habe $E\varphi$ auf Grund dieser Formel nach den vorliegenden Angaben, die aus zwei verschiedenen Versuchsreihen Rubners stammen, berechnet und gute übereinstimmende Ergebnisse erzielt.

Es ist nun von grossem Interesse, zu vergleichen, wie sich unser normaler physiologischer Dampfdruck zu dem Dampfdruck verhält, welcher bisher als Norm für das Sättigungsdeficit benutzt wurde, dem Dampfdruck einer Wasserfläche. Ein Vergleich (Fig. 2) zeigt, dass der normale physiologische Dampfdruck bei niederen Temperaturen niedriger, bei hohen Temperaturen höher ist, als der Dampfdruck einer Wasserfläche, deren Temperatur = der Lufttemperatur ist. Die Ursache dieses Verhaltens liegt offenbar darin, dass die Haut bei niederen Lufttemperaturen sehr trocken ist, dass sie sich bei steigender Lufttemperatur mehr und mehr befeuchtet. Je höher die Temperatur und je höher der Feuchtigkeitsgrad der Haut ist, desto höher muss ihr Dampfdruck werden. Ist sie hochfeucht geworden, so steigt in Folge der hohen Eigentemperatur der Haut der normale physiologische Dampfdruck über den Dampfdruck einer Wasserfläche, deren Temperatur = der Lufttemperatur ist. Aus dem ziemlich regelmässigen Verlauf der Curve des normalen physiologischen Dampfdruckes scheint mir hervorzugehen, dass eine grundsätzliche Trennung der „Transpiratio insensibilis“ von der Schweisstranspiration nicht berechtigt ist.

Da wir nun in dem physiologischen Sättigungsdeficit denjenigen Werth gefunden haben, in welchem die Rückwirkung der Wärme und des Dampfgehaltes eines Klimas auf die Körperoberflächen zum correcten Ausdruck kommt, so wird es von grossem Interesse sein, den täglichen Verlauf des normalen physiologischen Sättigungsdeficits zu verfolgen und mit dem des bisher gebräuchlichen physikalischen Sättigungsdeficits zu vergleichen. In der beigefügten Figur 3 ist nach den dreimal täglichen Beobachtungen der meteorologischen Stationen der tägliche Verlauf der Temperaturen und der Sättigungsdeficite von Berlin und von Helgoland (August 1898) eingetragen. Das physikalische und das physiologische Sättigungsdeficit ist als negativer Wärmefactor unter der Nulllinie derart eingetragen, dass 1 mm Deficit dieselbe Ausmessung hat wie 2° C der Temperaturcurve. Es ist dies mit Rücksicht auf den latenten Wärmewerth der Luftfeuchtigkeit geschehen (s. o.). Ein Blick auf die Figuren zeigt, dass die Abweichungen zwischen physikalischem und physiologischem Sättigungsdeficit so gross sind, dass über die Unverwendbarkeit des ersteren für physiologische Fragen wohl kein Wort weiter verloren zu werden braucht.

Das normale physiologische Sättigungsdeficit giebt uns ein directes Maass für die „normale physiologische Evaporationskraft“ der Atmosphäre und zwar würde für unsere Normalperson 1 mm Deficit ungefähr einem stündlichen Wasserdampfverlust der Oberflächen = 2,8 g

Wasser entsprechen. Die von der Curve des Sättigungsdeficits und der Nulllinie eingeschlossene Fläche giebt uns also ein directes Bild von dem Wasserdampfverluste, welchen unsere Normalperson von früh 7 Uhr bis Abends 9 Uhr von seiner Oberfläche aus erleiden würde.

Wir sehen, dass die normale physiologische Evaporationskraft der Atmosphäre in in sehr hohem Grade von ihrer Temperatur abhängig ist. Bei steigender Temperatur steigt das normale physiologische Sättigungsdeficit ausserordentlich steil an, bei sinkender Temperatur sinkt es sehr rasch. Auffallend mag erscheinen, dass das normale physiologische Sättigungsdeficit bei niedriger Temperatur = 0 wird. Das stimmt aber mit den Beobachtungen überein, dass bei niederer Temperatur gar keine sehr hohe Luftfeuchtigkeit dazu gehört, um die Wasserverdampfung von der Oberfläche ganz aufhören zu lassen. Die Verdunstung an den Athmungswegen wird hiervon nicht berührt.

Der physiologische Dampfdruck der Oberfläche sinkt eben bei niederer Temperatur leicht auf die Höhe des Dampfdruckes der Atmosphäre, oder auch noch unter dieselbe. Aus diesem Umstande erklärt sich auch das eigenthümliche Ergebniss, dass das normale physiologische Sättigungsdeficit negative Werthe erreicht, wie das in Fig. 3 für Helgoland dargestellt ist. Es musste in solchen Fällen an Stelle von Verdunstung die Condensation von Wasser aus der Atmosphäre erwartet werden. Dass solche Condensation von Wasserdampf z. B. in den Kleidern stattfindet, ist nicht zu bezweifeln, doch bedürfen diese Dinge noch näherer Untersuchung.

Nun müssen wir aber in Erwägung ziehen, dass dieses normale physiologische Sättigungsdeficit, welches wir bisher unseren Erörterungen zu Grunde gelegt haben, nur den Werth einer conventionellen Norm beanspruchen kann, welche uns in den Stand setzen soll, die vielfachen Abweichungen festzustellen, die unter veränderten Bedingungen entstehen müssen. Sehr grosse Abweichungen können durch Anomalien des physiologischen Dampfdruckes entstehen.

Im Grunde genommen müssen wir den Dampfdruck eines jeden Individuums für sich betrachten und der durchschnittliche „individuelle physiologische Dampfdruck“ wird vom normalen meist charakteristische Abweichungen zeigen. Insbesondere ist der physiologische Dampfdruck bei Kindern ceteris paribus beträchtlich grösser, als bei Erwachsenen und zwar desto grösser, je jünger sie sind (vergl. Ssokolow, Die Hautperspiration bei Kindern, Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. 14. 1892. S. 257 ff. und E. Peiper, Beitrag zur Lehre von der Perspiratio insensibilis Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 12. 1887. S. 153 ff.). Es ist das ein Umstand, welcher für die Bewerthung von Klima- und Badekuren bei Kindern von allergrösster Wichtigkeit ist, und auf welchen ich noch zurückkommen werde.

Der physiologische Dampfdruck ist ferner abhängig von dem Ernährungszustande des Individuums und von dem Umstande, ob kürzlich eine Mahlzeit eingenommen wurde oder nicht. Im höchsten Grade aber ist der physiologische Dampfdruck davon abhängig, ob das Individuum ruht oder arbeitet. Durch Arbeit kann der physiologische

Dampfdruck rasch maximale Werthe erreichen und zwar dadurch, dass die Haut hochwarm und hochfeucht wird. Das gilt wenigstens für höhere Lufttemperaturen, während bei niederen Lufttemperaturen diese Erscheinung zurückzutreten scheint (vergl. Rubner, Klimatotherapie, S. 35).

Von grossem Einfluss auf den physiologischen Dampfdruck ist ferner die Kleidung. Sie bildet den grössten Theil der physikalischen Oberfläche des Kulturmenschen und beeinflusst den Dampfdruck durch drei Eigenschaften. Erstens bildet sie einen Widerstand gegen die Wärmeabgabe und erhält dadurch die Hautoberfläche wärmer, die physikalische Oberfläche des bekleideten Körpers aber kühler, als dies beim nackten Menschen der Fall ist. Zweitens bildet sie einen Widerstand für den Durchgang des Wasserdampfes von der Haut nach der Atmosphäre und setzt dadurch den durchschnittlichen Dampfdruck des bekleideten Menschen herab. Drittens nöthigt ihr Gewicht ihrem Träger eine gewisse Arbeit auf und steigert dadurch den Dampfdruck.

Von der Wärmedurchlässigkeit, der Dampfdurchlässigkeit und dem Gewichte der Kleidung und dem Ineinandergreifen dieser drei Factoren, schliesslich auch noch von der Grösse der Flächen, welche die Kleidung bedeckt, hängt also der ausserordentlich variable Einfluss ab, welchen die Kleidung auf den physiologischen Dampfdruck der Individuen ausübt.

Von Seiten der Atmosphäre kommen von anormalen Einflüssen auf das physiologische Sättigungsdeficit hauptsächlich der Wind und die Strahlung in Betracht. Bei der Wirkung des Windes müssen wir zwei grundsätzlich verschiedene Factoren unterscheiden. Die freie Atmosphäre hat ausnahmslos eine niedrigere Temperatur als die Haut des Menschen. Je stärker der Wind ist, desto schneller werden die von der Haut erwärmten Luftschichten durch kühlere ersetzt, und desto mehr wird die Haut abgekühlt. Diese Abkühlung setzt ihrerseits den physiologischen Dampfdruck herab.

So lange der physiologische Dampfdruck grösser ist als der Dampfdruck der Atmosphäre, ersetzt aber der Wind auch die von der Haut mit Feuchtigkeit gesättigten Luftschichten durch trockenere. Hierdurch wird die physiologische Evaporationskraft der Atmosphäre erhöht. Das hört jedoch auf, sobald der Dampfdruck der Atmosphäre gleich oder grösser geworden ist, wie der physiologische Dampfdruck. Dann fällt dieses wasserdampfentziehende Moment des Windes fort. Dies ist ein Punkt von ausserordentlicher Wichtigkeit für die Wirkungen des Windes in bestimmten Klimaten, insbesondere an der See.

Der Sonnenschein als anormaler Einfluss macht sich in der Weise geltend, dass dem Körper bedeutend mehr Wärme zugeführt wird, als die Lufttemperatur angiebt. Er wirkt in diesem Sinne erwärmend auf die Haut und ist also geeignet, den physiologischen Dampfdruck zu erhöhen. Welche Beziehungen die von Wolpert (Ueber den Einfluss der Besonnung auf den Wasserdampfgehalt der Kleiderluft, Arch. f. Hygiene. Bd. 48) gefundene Erniedrigung des physikalischen Sättigungsdeficits der Kleidungsluft zum physiologischen Deficit hat, bedarf noch einer weiteren Prüfung.

Die bisher besprochenen Abweichungen von der von uns gewählten

Norm des physiologischen Sättigungsdeficits bewegen sich in den Grenzen physiologischer Verhältnisse. Wir müssen nun noch einen Blick auf Verhältnisse werfen, wo diese Grenzen überschritten werden und wo pathologische Verhältnisse in Frage kommen, sei es, dass Anomalien des physiologischen Sättigungsdeficits als Krankheitsursache, sei es, dass sie als Krankheitssymptome auftreten. Diese Verhältnisse sind noch sehr wenig aufgeklärt und bilden den Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Wir haben gesehen, dass unter normalen Verhältnissen das physiologische Sättigungsdeficit bei steigenden Temperaturen schnell ansteigt und bei sinkenden Temperaturen schnell sinkt. In diesem regelmässigen Verhalten beruht zum grossen Theil die Anpassung des Organismus an die Temperaturschwankungen, welche das Klima mit sich bringt, und die Gesundheit des Organismus. Eine Störung dieses regelmässigen Verlaufes des Sättigungsdeficits kann offenbar die Ursache von Krankheiten werden.

Der handgreiflichste und bekannteste Fall einer solchen Störung ist der, welcher den sogenannten „Erkältungskrankheiten“ zu Grunde liegt. Wenn ein „erhitzter“ Mensch, d. h. ein Mensch, welcher durch hohe Lufttemperatur oder durch körperliche Arbeit eine hochwarme und hochfeuchte Haut, dabei auch noch durchfeuchtete Kleider hat und somit einen aussergewöhnlich hohen physiologischen Dampfdruck entwickelt, sich plötzlich ohne genügenden Uebergang kühler Luft, welche einen sehr niedrigen Dampfdruck hat, aussetzt, so steigt das physiologische Sättigungsdeficit plötzlich enorm. Die Folge sind sehr häufig mehr oder minder schwere Entzündungen der Luftwege und des Darmkanals oder rheumatische Erscheinungen, welche Krankheiten wir gewöhnlich als Erkältung bezeichnen Daraus scheint mit Sicherheit hervorzugehen, dass ein solches plötzliches Emporschnellen des physiologischen Sättigungsdeficits der Gesundheit äusserst schädlich ist, und insbesondere die Schleimhäute für die Aufnahme von Krankheitserregern disponirt.

Ein weiterer handgreiflicher Fall, wo Anomalien des physiologischen Sättigungsdeficits als Krankheitsursache auftreten, sind die Klimakrankheiten, welchen der nicht acclimatisirte Europäer in den Tropen unterliegt. Es ist bekannt, dass der Europäer tropische Klimate verhältnissmässig gut verträgt, wenn die Luftfeuchtigkeit nicht sehr gross ist. Das physiologische Sättigungsdeficit ist dann gross genug, um den thermischen Wirkungen der hohen Lufttemperatur die Wage zu halten. Anders ist das im schwülen feuchten Tropenklima. Der Einfluss der Schwüle ist mit dem Einfluss hoher Temperatur nicht identisch. Sie erzeugt Abgeschlagenheit, Beklemmung, Kopfschmerz, schlechten Appetit und schlechten Schlaf.

Nun hat z. B. Kamerun eine mittlere Temperatur von 25° und einen mittleren Dampfdruck der Luft von 20—21 mm. Dem entspricht ein mittleres normales physiologisches Sättigungsdeficit von nur 2,5—3,5 mm, während wir in Mitteleuropa bei dieser Temperatur über ein Sättigungsdeficit von etwa 10 mm verfügen würden. Unter diesen Umständen ist die Wärmeregulirung der nicht acclimati-

sirten Europäer aufs äusserste erschwert. In diesen Verhältnissen scheint ein sehr wichtiger Punkt für die Lösung der Frage nach den Klimakrankheiten und der Acclimatisation zu liegen.

Es kann unter diesen Umständen wohl vermuthet werden, dass physiologische Dampfdruckanomalien auch noch in sehr vielen Fällen eine mächtige Rolle spielen, wo man sie bisher nicht gesucht hat. Bekannt ist die Empfindlichkeit vieler Personen für Witterungsumschläge. Doch ist diese Frage noch nicht spruchreif.

Auch als Krankheitssymptom scheinen Anomalien des physiologischen Sättigungsdeficits eine wichtige Rolle zu spielen. Ich erinnere nur an die Gefässneurosen der Hysteriker und Neurastheniker, an die Hyperhidrosis bei Morbus Basedowii, die Nachtschweisse der Phthisiker und vor Allem an die ganz abnormen Verhältnisse, welche die Temperatur und die Feuchtigkeit der Haut im Fieber und bei Krisen zeigen. Das sind alles Dinge, welche mit dem physiologischen Dampfdrucke in innigster Beziehung stehen und einer eingehenden Prüfung harren. —

Wenn wir nun nach dieser Abschweifung in das Gebiet der Abnormitäten des physiologischen Sättigungsdeficits wieder zu unserer Richtschnur, dem normalen physiologischen Sättigungsdeficit zurückkehren, so wird es uns in erster Linie interessiren, als Therapeuten zu untersuchen, welche klimatischen Bedingungen nach dem Gesichtspunkte des physiologischen Sättigungsdeficits die verschiedenen Punkte Deutschlands bieten. Ich habe nach den officiellen Angaben der meteorologischen Stationen (ich bin dem Director des Kgl. meteorologischen Instituts in Berlin, Herrn Geh. Ober-Reg.-Rath Prof. Dr. v. Bezold, sehr dankbar für die Erlaubniss zur Benutzung der Bibliothek des Instituts) für eine Reihe von charakteristischen Orten die betreffenden Werthe berechnet und in beigefügter Figur (Figur 4) eingetragen. Die Temperaturen sind direct nach den vorliegenden, dreimal täglichen Beobachtungen (früh 7 Uhr, Nachmittags 2 Uhr, Abends 9 Uhr) eingetragen. Das physiologische Sättigungsdeficit habe ich aus den dreimal täglichen Beobachtungen des Dampfdruckes der Atmosphäre (e) und aus dem normalen physiologischen Dampfdruck für die betreffende Temperatur ($E\varphi$) berechnet. Ich habe die Mittelwerthe der meteorologischen Beobachtungen für den Monat August gewählt, weil bei uns die klimatischen Kuren und die Badekuren vorwiegend im Hochsommer vorgenommen werden. Es ist der August 1898, den ich als Beispiel gewählt habe.

Ein Blick auf die Figur zeigt uns den Uebergang zwischen zwei Extremen. Dieser Uebergang könnte natürlich durch zahlreiche weitere Beispiele noch vervollkommnet werden. Immerhin heben sich 3 Gruppen ziemlich deutlich von einander ab. Zur ersten Gruppe gehören Breslau, Berlin, Baden-Baden und Wiesbaden, zur zweiten Gruppe gehören Schreiberhau, Kniebis (Schwarzwald) und Bremen, zur dritten Gruppe Puttbus, Poel (Ostsee), Helgoland. Die erste Gruppe zeigt hohe Temperaturen und hohe physiologische Sättigungsdeficite mit sehr starken Tagesschwankungen. Die zweite Gruppe zeigt mittlere Temperaturen und mittlere physiologische Sättigungdeficite mit viel geringeren Tages-

schwankungen. Die dritte Gruppe zeigt mittlere und niedere Temperaturen und geringe physiologische Sättigungsdeficite mit geringen Tagesschwankungen. Allen drei Gruppen ist die Eigenschaft gemeinsam, dass das physiologische Sättigungsdeficit Morgens den Nullpunkt erreicht oder überschreitet. Dasselbe geschieht Abends mit Ausnahme von Breslau und Berlin; auch Baden-Baden hat Abends noch ein kleines physiologisches Sättigungsdeficit. Dagegen zeigen die Mittagswerthe ganz enorme Abweichungen von einander und dadurch erhalten die Flächen, welche von der Curve des physiologischen Sättigungsdeficits einerseits, von der Nulllinie andererseits eingeschlossen werden und den Wasserdampfverlust des Tages darstellen, Grössenunterschiede, welche bei den beiden Extremen Breslau und Helgoland ungefähr das Verhältniss 1000 : 7 annehmen.

Breslau und Berlin zeigen den Typus der continentalen Städte mit grosser Hitze und heftigen Tagesschwankungen. Für die Städte als solche charakteristisch ist die verhältnissmässig hohe Abendtemperatur, welche auch bei Bremen sich wieder bemerkbar macht. Baden-Baden und Wiesbaden zeigen sehr grosse Aehnlichkeit miteinander. Mit den vorgenannten Städten verglichen zeigen sie noch höhere Temperaturen und dabei ein relativ geringeres Sättigungsdeficit, also in Summa aussergewöhnlich hohe Wärmewerthe.

Anders ist es bei den nun folgenden Orten. Hier kommen die drei grossen Dämpfer des Sommerklimas zur Geltung: auf der einen Seite Höhenlage und Wald, auf der anderen Seite das Meer. Die Höhe setzt die Temperatur herab; auch der Wald wirkt temperaturerniedrigend; er erhöht aber gleichzeitig die Luftfeuchtigkeit. Noch mächtiger wirkt die See als Wärmeregulator. Sie erniedrigt ebenfalls die Lufttemperatur, giebt den Wärmefactoren den Charakter grosser Beständigkeit, erhöht gleichzeitig die Feuchtigkeit der Atmosphäre und vermindert damit das physiologische Sättigungsdeficit ganz ausserordentlich.

Bei Schreiberhau (637 m über dem Meerespiegel) und bei Kniebis im Schwarzwald (903 m) kommen die Einflüsse der Höhe und des Waldes gegenüber den vorhergehenden Orten sehr deutlich zum Ausdruck. Aehnliche Einwirkungen erzielt die See beim Küstenklima Bremens; doch kommt hier auch die Einwirkung der Stadt als solche in Betracht. Der Einfluss der See macht sich dann fortschreitend geltend in Putbus auf Rügen und Poel in der Ostsee, um in Helgoland den classischen Ausdruck des Seeklimas unserer Breiten zu finden: Sehr niedere, ausserordentlich gleichmässige Temperatur und ein ebensolches normales physiologisches Sättigungsdeficit. Das Wärmegleichgewicht des Organismus kommt hier auf einer ganz anderen Grundlage zu Stande, als bei den Orten der ersten Gruppe. Während bei diesen ein höheres physiologisches Sättigungsdeficit die hohen Temperaturen erträglich macht, macht umgekehrt bei reinem Seeklima ein niederes physiologisches Sättigungsdeficit die niederen Temperaturen erträglich. Offenbar bieten diese verschiedenen Arten der Entwärmung ganz bestimmte Vortheile und Nachtheile für verschiedene Patienten. Bevor wir uns darüber klar

werden, müssen wir jedoch zunächst die Einflüsse der Badekur einer Prüfung unterziehen.

Ueber das Wesen der Balneotherapie herrscht, soweit sie sich nicht mit der Hydrotherapie deckt, noch vollkommenste Unklarheit in der wissenschaftlichen Literatur. Die vielfach vorzüglichen Ergebnisse der Balneotherapie sind unbestritten, aber in Betreff ihrer wissenschaftlichen Deutung herrscht eine so beschämende Unklarheit, dass von einer wissenschaftlich begründeten Indicationsstellung und Anpassung der Kur an die Bedürfnisse des Einzelnen zur Zeit keine Rede sein kann.

Von jeher wurde den Salzen der Heilquelle neben dem Klima der Kurorte ein hervorragender Antheil an den Kurerfolgen zugeschrieben. Das hat sich auch in nichts geändert, nachdem zweifellos nachgewiesen war, dass von diesen Salzen keine messbare Spur die Haut durchdringt und den Körpersäften sich beimischt. Das ist auch ganz in der Ordnung, denn die Heilerfolge bestehen nun einmal glücklicher Weise trotz dieser Thatsache. Aber es muss geradezu als Unfug bezeichnet werden, dass immer wieder trotz dieser Thatsache auch in wissenschaftlich sein wollenden Büchern die Salze der Bäder vom pharmakodynamischen Standpunkte aus beurtheilt werden, als ob sie ohne Weiteres als chemische Körper in den Stoffwechsel der Patienten eingriffen. Es ist durchaus verwerflich und der Medicin unwürdig, wenn man immer wieder Bromsalzbäder gegen nervöse Beschwerden, Jodsalzbäder gegen Lues, Eisensalzbäder gegen Anämie, Lithionsalzbäder gegen rheumatische Beschwerden nach rein pharmakologischen Gesichtspunkten empfohlen sieht, obwohl wir ganz genau wissen, dass diese Salze den Stoffwechsel des Körpers gar nicht erreichen und daher im pharmakologischen Sinne ganz gewiss nicht wirksam sein können. Es wäre entschieden viel richtiger gehandelt, sich nur auf die empirischen Erfolge zu berufen, so lange keine befriedigende Erklärung gefunden ist, und nicht sich und die Balneotherapie durch solche pseudo-wissenschaftlichen Begründungen zu compromittiren.

Wir können jedoch eine vollkommen befriedigende Erklärung finden, wenn wir mit der pharmakodynamischen Theorie entschlossen brechen, und auf einem ganz anderen Gebiete nachforschen. Ich habe schon früher darauf hingewiesen (Ueber die thermische Wirkung von Salzen auf die Haut und ihre Bedeutung für die Bäderbehandlung. Balneologische Zeitung. No. 27—28. 10. October 1903) und mich seitdem noch weiter davon überzeugt, dass die Heilwirkung der Salzbäder darauf beruht, dass die Epidermis mit den Salzen imprägnirt wird. Diese Imprägnirung hat in Folge der eigenthümlichen Eigenschaften der Salze eine Herabsetzung des physiologischen Dampfdruckes zur Folge. Dadurch wird das physiologische Sättigungsdeficit vermindert und die Badekur gewinnt so die directesten Beziehungen zur Klimakur.

Wenn Salze in Wasser gelöst werden, so setzen sie den Dampfdruck des Wassers ganz bedeutend herab und zwar desto stärker, je concentrirter die Salzlösung ist. Ueber Salzlösungen herrscht daher ein



niedrigeres Sättigungsdeficit, als ceteris paribus über Wasserflächen, es findet daher eine langsamere Verdunstung statt, die Verdunstung hört ganz auf, wenn der Dampfdruck der Salzlösung gleich dem Dampfdruck der Atmosphäre wird, und an Stelle der Verdunstung tritt Condensation von Wasserdampf aus der Atmosphäre ein, wenn der Dampfdruck der Lösung < als der Dampfdruck der Atmosphäre wird.

Dieses Verhalten macht sich bemerkbar als Zerfliesslichkeit oder Hygroskopie mancher Salze gegenüber der freien Luft. Alle diejenigen Salze, deren concentrirte Lösung einen geringeren Dampfdruck haben als die Atmosphäre, nehmen so lange Wasserdampf aus der Atmosphäre auf, bis durch fortschreitende Verdünnung der Dampfdruck der Lösung = dem Dampfdruck der Atmosphäre geworden ist. Sinkt der Dampfdruck der Atmosphäre, so giebt auch die Salzlösung wieder langsam Wasserdampf ab, bis die beiden Werthe sich wieder das Gleichgewicht halten. Der Wasserdampfaustausch dieser Lösungen gegen die Atmosphäre giebt also ein wesentlich anderes Bild, als die einer Wasserfläche.

Man kann eine sehr belehrende graphische Darstellung dieser Vorgänge gewinnen, wenn man drei ganz gleiche Thermometer der Atmosphäre aussetzt, von denen das eine die Lufttemperatur angiebt, während die Quecksilbergefässe der beiden anderen mit Musselineläppchen umhüllt sind, von denen das eine mit einer Salzlösung, das andere mit destillirtem Wasser befeuchtet ist. Diese beiden Thermometer geben dann ein Mass für den Dampfdruck der Flüssigkeiten, ganz in der Weise, wie dies beim August'schen Psychrometer durchgeführt ist. Einen solchen Versuch stellt Fig. 5 dar. *a* ist die Curve des Luftthermometers, *b* die Curve eines mit Chlorcalciumlösung befeuchteten Thermometers, *c* die Curve eines mit H_2O befeuchteten Thermometers.

Während die Curve des Wasserthermometers in Folge der lebhaften Verdunstung tief unter der Curve des Luftthermometers verläuft, verläuft die Curve des $CaCl_2$-Thermometers in derselben Höhe mit dem Luftthermometer. Sie zeigt Vormittags eine geringe Verdunstung, Nachmittags eine geringe Condensation von Wasserdämpfen an und schleppt daher hinter der Curve des Luftthermometers etwas nach.

In diesem Falle hatte das Salz beispielsweise den Dampfdruck des Wassers von 10,12 mm auf 5,7 mm herabgedrückt.

Es ist nun einleuchtend, dass dieses Verhalten der Salze auch auf das von der Haut verdampfende Wasser und hierdurch auf das physiologische Sättigungsdeficit zurückwirken muss, wenn wir die Epidermis mit solchen imprägniren, wie dies bei den Badekuren geschieht, und zwar wird diese Rückwirkung desto deutlicher hervortreten, je vollkommener diese Imprägnirung ist und je geeigneter die angewendeten Salze zur Erzielung dieser Wirkung sind. Nebenbei wird auch noch eine gleichzeitige Imprägnirung der Unterkleider eine ähnliche Rolle spielen.

Man kann sich hiervon leicht überzeugen, wenn man sich eine Hautstelle, etwa den einen Unterarm oder die eine Handfläche sorgfältig mit einer geeigneten Salzlösung imprägnirt, trocknen lässt und dann damit die Oeffnung eines kleinen Becherglases verschliesst, in welchem sich ein

Hygrometer befindet. Dann wiederholt man den Versuch mit der entsprechenden nicht imprägnirten Hautfläche.

Man muss den Versuch bei einer Lufttemperatur vornehmen, wo eine lebhafte Hautverdunstung stattfindet, und kann dann feststellen, dass das Hygrometer viel langsamer unter der imprägnirten Haut steigt, als unter der nicht imprägnirten. Entfernt man den Salzüberzug wieder, so verschwindet auch die künstliche Verminderung des physiologischen Dampfdruckes.

Bei einem solchen Versuche wurde z. B. bei 24° C. Lufttemperatur der Dampfdruck der eingeschlossenen Luft von der imprägnirten Haut um 0,22 mm, von der nicht imprägnirten um 2,2 mm erhöht. Man könnte daraus schliessen, dass die physiologischen Dampfdruckdeficite über beiden Hautstellen sich = 10:1 verhalten hätten. Doch ist die Methode zur genauen quantitativen Bestimmung ungeeignet, insbesondere kann man sich auf die Hygrometer nicht verlassen. Es soll versucht werden, ein geeignetes Instrument herzustellen.

Zunächst wollen wir uns mit der Thatsache begnügen, dass der physiologische Dampfdruck durch Salzimprägnirung der Haut sehr wesentlich herabgesetzt werden kann.

Dabei müssen wir aber einen wichtigen Punkt feststellen. Die luftbeständigen Salze, — und zu diesen gehört bei nicht übermässiger Luftfeuchtigkeit vor Allem auch das Kochsalz — können für sich allein diese Erscheinung nicht hervorrufen, denn sie krystallisiren auf der Haut aus der Lösung vollständig aus und nehmen dann weiter keinen Antheil an der Gestaltung des physiologischen Sättigungsdeficits.

Sobald man ihnen jedoch auch nur kleine Mengen zerfliesslicher, hygroskopischer Salze zusetzt, bedecken sie sich mit einer Schicht dieser hygroskopischen Lösungen und werden hierdurch selbst hygroskopisch. Von den Bestandtheilen der Heilbäder kommen wegen des niederen Dampfdruckes der concentrirten Lösungen als hervorragend hygroskopische Salze hauptsächlich in Betracht die Jod-, Brom- und Chlorverbindungen des Calcium, Magnesium und Lithium. Und in der hygroskopischen Wirkung dieser Salze liegt ihre hohe Bedeutung für die Badekur, auch wenn sie nur in kleinen Mengen anderen Salzen beigemischt sind. Auf dem grossen Gehalte an solchen Salzen beruht auch die Wirksamkeit der Mutterlaugen.

Wir können nun also vermittelst der physiologischen Dampfdruckdeficite die Wirkung der Badekur in directe Beziehung setzen zu den Wirkungen des Klimas, in welchem sich der Patient einer solchen Kur unterzieht. In der beifolgenden Figur 6 sind die schon früher betrachteten Curven für Wiesbaden, Bremen und Poel in der Weise ergänzt, dass die Annahme zu Grunde gelegt wurde, unser Patient hätte durch eine Salzbadekur seinen physiologischen Dampfdruck und damit das physiologische Sättigungsdeficit um 2,5 mm vermindert.

Wir sehen, dass dadurch eine sehr bemerkbare Abnahme der Wasserdampfabgabe der Oberfläche erzielt wird. Die Wasserdampfabgabe gleicht unter diesen Umständen der normalen Wasserdampfabgabe, wie sie sonst bei niedrigeren Lufttemperaturen erfolgt. (Wahrscheinlich würde in Folge

des Nachschleppens des Dampfdruckes der Salzlösungen hinter der Temperatur [Fig. 6] auch noch eine geringere Schroffheit der Curve erzielt werden.) Die Imprägnirung mit Salzen spart also der Oberfläche des Körpers Wasser und Wärme.

In diesem Ineinandergreifen von Klima und Badekur sehe ich die einzige, zur Zeit mögliche wissenschaftliche Grundlage der Balneotherapie und in der Anpassung dieser Factoren an die Bedürfnisse des kranken Individuums die nächste Aufgabe einer rationellen Therapie.

Wenn wir nun schliesslich von diesem Gesichtspunkte aus einen Blick auf die mehr oder minder instinctiv gewonnenen und bewährten Erfahrungen über die Wirkung solcher Kuren werfen, so können uns dabei wiederum die vorher verwendeten Kurven dienlich sein. Wir sehen dann, welche klimatischen Factoren den nervösen, anämischen, scrophulösen Kurgast aus der Stadt (Breslau, Berlin) im Hochsommer in die Bäder treiben. Es ist die erschlaffende, aufreibende, belästigende Art der Wärmeregulirung, zu welcher ihn das heimische Klima zwingt, mit seinen hohen, schroffen Temperaturen und eben solchen physiologischen Sättigungsdeficiten. Hierdurch tritt offenbar eine Ueberlastung der Wasserdampfentwickelung ein. Im Gebirge, im Walde, an der See (Schreiberhau, Kniebis, Putbus) findet er das Gleichgewicht seiner Wärmregulation wieder und hierauf beruht der physikalische Angelpunkt der sogenannten Sommerfrische. Für Patienten, welche nicht nur schlechtweg erholungsbedürftig sind, sondern welche an gewissen Stoffwechselkrankheiten, insbesondere Anämie leiden, hat es sich nun aber als nützlich bewährt, diesen Klimawechsel mit einer weiteren künstlichen Herabsetzung des Sättigungsdeficits durch Sool- und Seesalzbäder (warme Meerwasserbäder) zu verbinden. Das ist ganz plausibel, denn diese Kur bedeutet für die geschwächten Kranken eine Ersparniss an Wasserdampf. Am Auffälligsten ist der grosse Erfolg, welchen die Verbindung solcher Luftkuren mit Salzbadekuren bei Kindern, insbesondere bei kachektischen, anämischen, scrophulösen Kindern hat. In dieser Beziehung stimmen alle Beobachter überein. Der Erfolg dieser Kuren wird uns klar, wenn wir uns erinnern, dass Kinder einen besonders hohen physiologischen Dampfdruck, also besonders grosse Dampfverluste haben, dass aber eine Ersparniss an Wasserdampf bei Krankheitszuständen besonders indicirt sein kann.

In einem scharfen Gegensatz zu den anderen Kurorten stehen Baden-Baden und Wiesbaden, welche noch höhere Temperaturen und ungefähr gleiche physiologische Sättigungsdeficite haben wie Breslau und Berlin. Wir werden uns dabei erinnern, dass diese Kurorte im Hochsommer nicht das Ziel der soeben besprochenen Patienten, wohl aber das Eldorado mancher Rheumatiker bilden, welche sich bei hoher Wärme am wohlsten fühlen. Durch die Badekur wird noch das physiologische Sättigungsdeficit vermindert, so dass die Patienten auch noch gegen dauernde oder vorübergehende Abkühlung durch Verdunstung besser geschützt sind.

Wir werden also neben den klimatischen Einflüssen bei den Kuren vor Allem der rationellen Entwickelung der Imprägnirung der Haut mit Salzen unsere Aufmerksamkeit zuwenden müssen. Jede Behandlung des

Körpers mit Süsswasser während der Badekur ist daher in der Regel als unrationell auszuschliessen, denn sie hebt diese Imprägnirung wieder auf. Insbesondere aber ist jede Anwendung von Seife höchst unzweckmässig, weil sonst die Salze sich zersetzen und z. B. Kalkseife sich bildet, welche die Haut verschmiert.

Die Imprägnirung der Haut mit Salzen macht sich bemerkbar in der erwünschten Reaction auf das Bad. Diese Reaction unterscheidet sich von der Reaction auf entsprechende Süsswasserbäder durch eine eigenthümliche anhaltende Wärme und Feuchtigkeit der Haut; beide Erscheinungen finden in der Herabsetzung der Verdunstung durch die hygroskopischen Salze ihre Erklärung. Ebenso finden die Symptome des sogenannten Brunnenfiebers ihre Erklärung in einer zu energischen Herabsetzung des physiologischen Sättigungsdeficites durch die Salzimprägnirung. Die Symptome des Brunnenfiebers decken sich auffallend mit den Symptomen, welche eine schwüle Witterung hervorzurufen pflegt, d. h. eine Witterung, welcher ein ungewöhnlich geringes physiologisches Sättigungsdeficit eigen ist. Der beste Beweis dafür, dass nur die Anwesenheit der Salze auf der Haut dieser Brunnenfieber hervorruft, ist die Erfahrung, dass es durch ein Süsswasserbad in der Regel coupirt werden kann.

Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass die Wirkung hydrotherapeutischer Proceduren in einem gewissen Gegensatze zu den balneotherapeutischen insofern stehen, als sie geeignet sind, den physiologischen Dampfdruck zu erhöhen, dadurch, dass sie die Epidermis von Fett, Salzen der oberen Zellschichten reinigen, eine reactive Erwärmung hervorrufen. Hieraus erklärt sich wohl auch die gegensätzliche Wirkung beider Methoden bei manchen Leiden.

Fig. 3

Lufttemperaturen

0

5

10

Helgolan

ngisches Sät

lisches De

XII.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Die elastische Spannung der Haut und deren Beziehung zum Oedem.

Von

Dr. **Max Bönniger,**
Assistenten der Klinik.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass eine der Wirkungen des Blutdrucks darin besteht, gleichzeitig alle Theile eines Organs in Spannung zu versetzen, besonders da, wo das Blut in einen Behälter tritt, der immer oder zeitweilig von starren Wandungen umschlossen ist (Gehirn, Auge, Schwellkörper). Wenn die den Gefässabschnitt umgebende Masse leicht ausweicht, erzeugt hingegen der Blutdruck bloss eine Spannung der Gefässwand. Dass ein umschliessendes Gewebe den Blut- (bezw. den Capillar-) Druck „trägt", kann nur dann vorausgesetzt werden, wenn dasselbe weniger nachgiebig ist, als die Gefässwand. Der Blutdruck ist auch eines der treibenden Momente für das Hindurchtreten der Lymphe durch die Wand der kleinen Capillaren und der Venen. Bei der Fortbewegung des Filtrates leisten aber dem Blutdruck gewisse Mittel Hilfe, welche nicht eine blosse Funktion desselben bilden, — nämlich eine durch besondere Anordnungen der elastischen Massen erreichte Gliederung der Spannungen der Cutismaschen von den blutgefässreichen bis zu den gefässarmen Schichten, von der sog. Basalmembran bis zum Unterhautbindegewebe, den Drüsenkapseln, den Muskelbinden etc. Da auch zu dem als Oedem bezeichneten Missverhältniss im Zu- und Abfluss der Lymphe eine Störung der Fortbewegung als nöthig bezeichnet worden ist, besitzt die Spannung der die Blut- und Lymphgefässe direct und mittelbar umgebenden Gewebe auch ein pathologisches Interesse.

Soviel ich sehe, ist Landerer[1]) bisher der einzige gewesen, welcher sich bemüht hat, den Gewebsdruck zu messen. Seine Arbeit wurde von allen Autoren, die sich mit der Lymphströmung befassten, als verdienstlich anerkannt. Landerer hat angenommen, dass der Capillar-

1) **Landerer.** Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Lpz. 1884.

druck nicht bloss von der Gefässwand, sondern auch vom umgebenden Gewebe getragen werde. Beim Oedem (venöser Stauung) soll nun in Folge der dauernd erhöhten Druckwirkung im Capillarsystem das Gewebe an Elasticität verlieren. Dann sinke die Gewebsspannung und dadurch wachse der Druckunterschied zwischen Capillaren und Lymphwurzeln. So werde die Transsudation der Lymphe noch mehr begünstigt, ihre Fortbewegung aber entsprechend erschwert; denn was sie bewegt, ist ja die Spannungsdifferenz zwischen Lymphwurzeln und Lymphgefässen.

Ich glaube jedoch im Folgenden zeigen zu können, dass das Landerer'sche Verfahren, die Gewebsspannung zu messen, sowie ein Theil seiner Schlussfolgerungen nicht einwandfrei sind.

Was zunächst das Messverfahren betrifft, so scheint mir selbst eine directe Messung des Flüssigkeitsdruckes in den Lymphwurzeln (Gewebspalten) z. B. der verschiedenen geweblichen Schichten einer Gliedmaasse kaum möglich. Das ist es aber doch wohl, was Landerer mittels folgender Methode versucht hat: Er nimmt eine Hohlnadel, sticht in das betreffende Gewebe ein, verbindet die Nadel durch einen Schlauch mit einer Burette. Nun lässt er eine bestimmte Menge Flüssigkeit unter irgend einem Druck einlaufen, senkt dann die Burette und sieht zu, wann der Spiegel stehen bleibt. Gegen ein solches Verfahren drängen sich aber doch viele Einwürfe auf. Dass zunächst durch das Einstossen der Nadel eine Zerreissung folgt, welche allerdings nur gering sein mag, wenn dieselbe ruhig liegt, hat vielleicht nichts Besonderes zu bedeuten. In blutreichen Organen jedoch wird dabei eine Blutung entstehen, welche die Druckverhältnisse natürlich sofort ändert. Sodann ist aber vor Allem das Princip, den von einem beliebigen Verhältniss des Gleichgewichts und der Bewegung herrührenden Druck einer Flüssigkeit mittels der Flüssigkeitssäule eines Manometers auf eine äquivalente hydrostatische Druckhöhe zurückzuführen, für Gewebe, bezw. für die Flüssigkeit in den mikroskopischen Gewebsspalten durchaus nicht ohne Weiteres anwendbar. Denn erstlich setzt diese Anwendung doch eine Communication in genügend weiten Röhren voraus. In den Lückenräumen der Gewebe liegt aber überall der Fall vor, dass die Wirkungssphäre der Festgebilde (Capillarität) den Gleichgewichtszustand der ihnen benachbarten verhältnissmässig geringen Flüssigkeitsmassen wesentlich mitbestimmt. Dazu kommt weiterhin, dass in Folge der angewendeten hydrostatischen Druckhöhe ein Theil der Flüssigkeit vielleicht durch manche Gewebselemente hindurch filtriren wird. Endlich liegt in den Geweben ein Spalt- und Röhrensystem vor, dessen Wände dehnbar sind, einen kleinen Elasticitätsmodul besitzen und sich zum Theil erst bei der Füllung entfalten. Es wird im Gewebe nicht einfach eine Flüssigkeitssäule vorwärts geschoben und in jedem Augenblick zu den Einflussmündungen nur soviel eintreten, wie durch die Ausflussöffnung davon geht; es bildet sich vielmehr im Anfangstheil eine Erweiterung, die von hier ab allmälig kleiner wird. An den Einflussmündungen sammelt sich somit gewiss mehr Flüssigkeit an, als es einem physiologischen Gleichgewichtszustand im betreffenden Gewebsabschnitt jemals entspricht. Mit der Methode Landerer's könnte man z. B. nachweisen, dass in einer Stiefelsohle, sie möge trocken oder so nass wie immer sein, annähernd dieselbe überaus hohe Spannung herrscht. Es sind eben ganz andere Dinge, als die in den Spalten enthaltene Flüssigkeit, welche hier den Ausschlag geben.

Nach meiner Meinung müssen wir uns deshalb statt mit einer solchen directen Messung begnügen mit Schätzungen, welche wir herleiten aus der Betrachtung der Kräfte, durch welche die Spannung der verschiedenen Theile zu Stande kommt. Ich habe bereits gesprochen von einer durch besondere Anordnung der elastischen Massen erreichten



Gliederung der Spannungen, welche keine blosse Function des Blutdruckes bilden. Ausgegangen bin ich hierbei von den bekannten Entspannungsgestalten der Gewebekörper. Alle an zwei Ansatzstellen befestigten Gebilde, wie die verschiedenartigen Bindegewebsmassen, die Muskeln, die Nervenfasern und viele andere ausgespannte Gewebskörper bleiben dem Einfluss eines anhaltenden Zuges ausgesetzt, solange ihre Anfügungsorte weiter auseinander liegen, als die Endpunkte des entsprechenden Durchmessers während des vollkommen freien Zustandes. Mikroskopisch liefern deswegen die weicheren Arten des Bindegewebes vollkommene Wellenbiegung, die quergestreiften Muskelfasern Zickzacke mit gradlinigen oder wellig gebogenen Schenkeln und spitzen oder abgerundeten Winkeln. Ich brauche wohl kaum zu betonen, dass auch während des Lebens die gleichen Entspannungsgestalten auftreten, sowie sich die Ansatzstellen dem Gewebskörper wechselseitig annähern. Schon Valentin giebt z. B. an, dass (bei schwacher mikroskopischer Vergrösserung) die oberflächlichen Kehlmuskeln des lebendigen Frosches während der Erschlaffung Zickzacke darbieten. Dagegen muss ich besonderes Gewicht darauf legen, dass die Entspannungsgestalten der Gewebskörper sich einstellen, auch wenn Blut und Lymphe des betreffenden Gewebes nicht ausgetreten ist.

Dass es sich in den Körpertheilen, z. B. in den Gliedmaassen um eine im Laufe der individuellen Entwicklung erreichte besondere Anordnung der elastischen Massen und um eine Gliederung der Spannungen handelt, welche bedeutungsvoll ist für den Flüssigkeitsstrom, scheint mir zunächst hervorzugehn aus einer Reihe schon älterer Erfahrungen auf botanischem Gebiet. Die verschiedenen Gewebe eines Rebsprosses nehmen eine ganz verschiedene Grösse an, wenn man sie z. B. der Länge nach isolirt, die abgezogene Epidermis wird kürzer, das isolirte Mark länger, als die ursprüngliche Grösse des unversehrten Sprosses. Diese Erscheinung gestattet doch wohl zu schliessen (und schon 1859 hat es Hofmeister auch geschlossen) dass die beim Isoliren sich verlängernden oder verkürzenden Gewebe in dem natürlichen Verbande ebenfalls eine Tendenz nach einer solchen Dimensionsänderung haben, dass also im obigen Beispiel die Epidermis bestrebt sein müsste, das Mark zusammenzudrücken, und umgekehrt das Mark die Epidermis zu einer grösseren Länge zu dehnen, und dass folglich im lebendigen Spross die beiden Gewebe sich gegenseitig spannen müssten.

Dass ähnlich wie im Pflanzenspross auch z. B. in den menschlichen Gliedmaassen, mit denen ich mich selbst im Folgenden ausschliesslich beschäftigen werde, ein anatomisch begründetes System von Spannungen vorliegt, welches man ebenfalls zunächst nach den Dimensionen, welche die einzelnen Gewebe beim Isoliren annehmen, wird beurtheilen dürfen, scheint mir zweifellos. Ich denke hier viel weniger an die Zurückziehung der Muskeln nach vollständigen Brüchen der Röhrenknochen etc., als an das bekannte Zurückweichen der Haut beim Einschneiden, an die banale Erfahrung, dass der Hautlappen bei der Transplantation viel grösser sein muss, als die zu deckende Stelle, dass das eigentliche contractile

Gewebe durch eine Oeffnung der Fascie herniös heraustritt, u. s. w. u. s. w. Meine Betrachtungsweise der Gewebsspannung, welche sich ausschliesslich auf makroskopische Elemente als Operationseinheiten stützt, gestattet zunächst die Ermittelung der Richtung und eventueller Richtungsänderung der Spannungen, eine specielle Beurtheilung spannungsändernder Kräfte, z. B. des Einflusses des vermehrten Lymphgehaltes im Unterhautbindegewebe auf die Cutis, die Frage nach dauernden und vorübergehenden Abweichungen der Spannung, sowie endlich die nach „activen" und mehr „passiven" Schichten. Bei den Pflanzen existiren in ganz jugendlichen Theilen überhaupt keine Spannungen, während sie in lebhaft der Länge nach wachsenden Theilen bedeutend sind, dann wieder abnehmen, um schliesslich ganz zu verschwinden. Das Mark wächst stärker als die anderen Gewebe, welche in Folge dessen stark gedehnt werden. Wenn allmählich die Gewebe verholzen und weniger dehnbar werden, ist schliesslich dieser der Markausdehnung entgegengesetzte Widerstand so gross, dass ihn das Mark nicht mehr zu überwinden vermag; es wird comprimirt, die Zellen verlieren ihr Wasser, schliesslich hört jede Spannung auf. Die mehr activen Gewebsschichten sind auch in Betreff des Flüssigkeitsstroms die „Schwellkörper"; die gedehnten, passiven haben die Eigenschaft relativer Impermeabilität.

Aus naheliegenden Gründen habe ich zunächst Haut- und (theilweise Unterhautgewebe) in Betracht gezogen. Meine Untersuchungen beziehen sich ausschliesslich auf Leichenhaut.

Bevor ich weitergehe, sei es mir gestattet, in aller Kürze über die physikalischen Begriffe der Elasticität etc. einige Bemerkungen vorauszuschicken, da in manchen medicinischen Abhandlungen (und namentlich auch bei Landerer) dieselben nicht scharf genug auseinander gehalten sind[1]). Uebrigens sind leider auch die Physiker selbst nicht völlig einig in der Definition dieser Begriffe. Auerbach[2]) will den Begriff Elasticität eingeschränkt wissen auf das Verhalten während eines Zwanges und definirt die Elasticität als die Kraft, welche durch einen Zwang in einem Körper hervorgerufen wird. Andere[3]) und zwar die Mehrzahl der Autoren definiren dieselbe als eine Eigenschaft der Körper, vermöge deren die Theilchen in ihre Gleichgewichtslage zurückkehren, wenn die durch äussere Kraft veranlasste Verschiebung gewisse Grenzen nicht überschreitet (Müller-Pouillet). Die Verschiedenheit der Begriffe liegt auf der Hand. Die erste Definition umfasst einen äusserst klar beschriebenen Begriff. Die zweite lässt diese Klarheit vermissen. Es wird das sofort einleuchtend, wenn man von einem höheren oder niederen Grad der Elasticität spricht. Was ist ein sehr elastischer Körper? Die Unmöglichkeit nach der Definition 2 dies ausdrücken zu können, lässt sie praktisch weniger brauchbar erscheinen. Andererseits muss man Triepel zustimmen, wenn er meint, dass es für unser Gefühl schwierig ist, die Elasticität als eine Kraft zu bezeichnen. Auch die Definition Triepel's befriedigt nicht ganz. Als Laie fühle ich mich natürlich nicht berufen, die eine oder andere Definition für die richtige zu erklären und bemerke nur, dass ich im Folgenden einen Körper als um so elastischer bezeichne, je grösser die

1) Allen, die sich für einschlägige Fragen interessiren, sei das ausgezeichnete Buch von Triepel, Einführung in die physikalische Anatomie, Wiesbaden 1902, bestens empfohlen.

2) Auerbach, Winkelmann's Handbuch der Physik.

3) Müller-Pouillet, Lehrbuch der Physik. 9. Auflage. Bearbeitung von Pfaundler. Braunschweig. Wüllner's Experimentalphysik. 5. Aufl. 1895. Bd. I.



Kraft ist, welche nöthig ist, um eine temporäre Verschiebung seiner Theile gegeneinander hervorzurufen. Wirkt auf einen elastischen Körper eine Kraft [Zug][1]), so setzt er ihr eine innere Kraft entgegen, es entsteht somit eine elastische Spannung. Geht der elastisch gespannte Körper wieder in die frühere Lage zurück, so besitzt er in Bezug auf die betreffende Kraft elastische Vollkommenheit. Die grösste Kraft, die wir anwenden dürfen, ohne dass eine bleibende Veränderung eintritt, heisst Elasticitätsgrenze. Diejenige Veränderung, bei welcher nach Aufhören des Zwanges der Körper eben noch zum natürlichen Zustand zurückkehrt, nennt man die Grenzveränderung. Mit diesem Begriff kommen wir dem vulgären Elasticitätsbegriff am nächsten. Besitzt ein Körper eine grosse Grenzveränderung, d. h. geht er noch in seinen früheren Zustand zurück, nachdem wir ihn bedeutend verlängert haben, so nennen wir ihn elastisch. So bezeichnen wir einen Gummischlauch als elastisch, obgleich er es in physikalischem Sinne nur in geringem Grade ist, denn die Kraft, die wir anwenden müssen, um ihn zu verlängern, ist nur klein. Innerhalb der Elasticitätsgrenze besteht zwischen Kraft (P) und Veränderung (λ) Proportionalität (Hook'sches Gesetz). Ausserdem ist λ proportional der Länge l, umgekehrt proportional dem Querschnitt f. Demnach ist $\lambda = \frac{P \cdot l \cdot c}{f}$. c ist eine Constante (für jeden Körper), welche man den Elasticitätscoefficienten nennt $c = \frac{f \cdot \lambda}{P \cdot l}$. Der reciproke Werth heisst Elasticitätsmodulus $\varepsilon = \frac{P \cdot l}{f \cdot \lambda}$. Bei organischen Geweben sind die Verhältnisse nicht so einfach. Das Hook'sche Gesetz hat für diese keine Gültigkeit. Die Verlängerungen wachsen nicht proportional der Kraft, sondern in geringerem Grade. Damit ändert sich auch für jede Kraft der Elasticitätsmodulus. Wir bekommen jedoch eine sehr gute Anschauung von dem Verlauf der Dehnung bei zunehmender Belastung, wenn wir eine Curve construiren, indem wir auf die Abscisse des Quotienten $\frac{P}{f} = \sigma$ die Ordinate des Quotienten $\frac{\lambda}{l} = \varepsilon$ eintragen. Wenn wir die gleichen Gewichte bei gleichem Querschnitt nehmen, können wir auch sofort vergleichen. Eine Schwierigkeit bei den Elasticitätsbestimmungen macht die sogenannte elastische Nachwirkung. Selbst im Bereiche der elastischen Vollkommenheit hat die Zeit einen Einfluss auf die Grösse der Dehnung; bei wiederholter Dehnung erhält man verschiedene Werthe des Modulus.

Bei der menschlichen Haut sind die Verhältnisse allerdings complicirtere. Ihre Spannung ist eine passive, etwa die eines Gummischlauchs über einen Mandrin (vor Allem kommen hier die Knochen in Betracht). Die Spannung der Haut ist nicht überall gleich, auch ändert natürlich jede active oder passive Bewegung die Hautspannung. Um Vergleiche zu ermöglichen, werden wir dieselbe somit gewöhnlich in der „Ruhelage" zu ermitteln haben. Die Spannung der Haut ist im Wesentlichen durch zwei Momente bestimmt, erstens von der Masse der Extremität bezüglich ihrer Länge im Vergleich zur Grösse der Haut (wenn man sich dieselbe abgezogen dächte), zweitens von der Elasticität derselben. Je grösser der Umfang der Gliedmasse, desto grösser die Spannung bei gleicher Elasticität, je grösser die Elasticität, desto grösser die Spannung bei gleichem Umfang.

Wir sind nun in der Lage, wenigstens diese beide Momente an

1) Für die uns interessirenden Fragen handelt es sich im Wesentlichen nur um Zugelasticität.

der Leiche bestimmen zu können. Wenn wir in situ ein Stück Haut abmessen, ausschneiden, dann messen, wie gross das Stück jetzt ist, und wenn wir nun die Elasticität der Haut bestimmen, so können wir daraus vergleichende Schlüsse auf die Spannung ziehen. Am Lebenden sind die Verhältnisse nicht wesentlich anders. Der Blutstrom vermehrt ja das Volumen der Extremität; indessen sind die Spannungsdifferenzen so gering, dass sie nicht ins Gewicht fallen. Dass die Elasticität der Haut selbst nach dem Tode sich nicht ändert, scheint mir aus meinen Versuchen mit Sicherheit zu schliessen.

Was nun die Elasticitätsbestimmung der menschlichen Haut betrifft, so muss man sich bewusst bleiben, dass die Messungen keine mathematisch genauen sind, und höchstens approximativen Werth haben. Es ergeben sich nämlich bei denselben sehr viele praktischen Schwierigkeiten. Bezeichnet Wüllner[1]) die Untersuchungen der Elasticität überhaupt als eine der schwierigsten auf dem Gebiete der Physik, so muss man solche an den Geweben des Körpers fast für unmöglich halten. Indessen sind wenigstens die Vergleichswerthe in jedem Falle sicherlich brauchbar. Wir werden uns nämlich überzeugen, dass sich bei den Elasticitätsbestimmungen der Haut unter verschiedenen Bedingungen so grosse Unterschiede geltend machen, dass selbst bedeutende Fehler der Messmethode ertragen werden können. Ein solches ist zunächst die Inhomogenität der Haut. Es ist natürlich vorwiegend die Cutis, welche die Spannung derselben ermöglicht. Sodann ist die Haut auch insofern nicht gleichmässig gebaut, als sich zuweilen eine Seite des untersuchten Hautlappens mehr dehnt als die andere. Dies macht sich besonders bemerkbar an Stellen, welche in gekrümmten Flächen gespannt sind, und häufig ungleichmässiger Spannung ausgesetzt sind, z. B. an Gelenken. Die grösste Schwierigkeit scheint mir aber die zu sein, mit Sicherheit die Grösse in der Ruhelage festzustellen, denn der leiseste Zug verändert die Gestalt des Hautlappens. Glücklicherweise können wir für die Haut wie für alle organischen Gewebe in den Grenzen, wie sie überhaupt im Körper im Allgemeinen vorkommen, nach Triepel[2]) annehmen, dass eine sog. vollkommene Elasticität besteht. Für die Haut glaube ich dies nur bestätigen zu können. Bei den zahlreichen Bestimmungen, die ich gemacht, habe ich keine bleibende Dehnungen feststellen können.[3]) Nicht genügt es, zur Feststellung der elastischen Vollkommenheit die Gewichtsschale abzuhängen, und dann zu messen, denn bei der leichten Dehnbarkeit der Haut ist schon das Eigengewicht der Haut hinreichend, eine Verlängerung zu bewirken. Da aber die elastische Nachwirkung bei der Haut eine sehr beträchtliche ist und sehr lange anhält, — von Bardeleben[4]) giebt an, dass sie bei organischen Geweben ein und mehrere Tage währt — so wird es natürlich nothwendig, die Haut völlig abzuspannen und zu messen.

---

1) l. c.

2) l. c.

3) Dass bei gewissen pathologischen Zuständen wie bei Phlegmonen, Gangrän etc. die Elasticität verloren geht, ist selbstverständlich.

4) Jenaische Zeitschrift f. Naturwissenschaft. 78. XII. Bd. N. F. V. S. 21.

Die Nachwirkung scheint mir noch aus einem weiteren Grunde vielleicht das Untersuchungsergebnis störend zu beeinflussen. Da die Haut im Körper sich im Zustande der Spannung befindet, so müssen wir in Folge dieser Spannung ja doch eine Nachwirkung annehmen. Bei der langen Dauer dieser muss sie also auch Einfluss auf unsere Untersuchungen haben. Es würde sich somit einerseits empfehlen, das Material einige Zeit liegen zu lassen, andererseits ist es aber doch auch wünschenswerth, dasselbe möglichst frisch zu untersuchen; ich habe in Folge dessen den (relativ kleinen) Fehler mit in den Kauf genommen, und bald nach der Entnahme aus der Leiche die Messung angestellt. Eine weitere Schwierigkeit ist, dass die Gewebe äusserst empfindlich gegen Austrocknen sind, sie verlieren hierdurch allmählich ihre elastische Vollkommenheit. Ich hielt es für statthaft, die Haut mit physiologischer Kochsalzlösung feucht zu erhalten, da man so für alle Fälle die Verhältnisse möglichst gleichgestaltet. Denn da auch im Leben die Feuchtigkeit der Haut sehr wechselt, so wäre es so wie so nicht richtig, diejenige Feuchtigkeit als die „normale" anzunehmen, welche man gerade beim Tode findet.

Ich habe also stets ein bestimmtes Stück Haut der betreffenden Leiche in situ gemessen, dann herausgeschnitten und nach etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde wieder gemessen. Nunmehr wurde ein rechteckiger Lappen von bestimmter Länge und Breite geschnitten und in zwei Aluminiumklammern eingespannt, von denen die eine an einem festen Galgen befestigt war. Die andere (Gewicht = 3 g) hat einen Haken zum Aufhängen einer Schale ebenfalls aus Aluminium (Gewicht = 5 g). Die untere Klammer führt an der oberen vorderen Kante zwei horizontale Nadeln, diese schleifen lose an zwei Maassstäben vorbei, welche an dem senkrechten Balken befestigt sind. Auf diese Weise wird controlirt, ob die Klammer stets eine horizontale Richtung einnimmt, was natürlich sehr wichtig ist. Die Gewichte[1]) waren für jede Bestimmung die gleichen, ebenso die Breite der Stücke (2 cm), sodass Vergleiche ohne Weiteres aus der Berechnung von ϵ möglich sind. Allerdings wurde dabei die Dicke vernachlässigt. Das scheint mir aber sogar für unsere Untersuchungen das richtigere zu sein. Denn man muss doch berücksichtigen, dass wir keine absoluten Werthe verlangen, sondern nur vergleichende. Wir wollen wissen, ob eine Haut eine stärkere Spannung zu bewirken im Stande ist als eine andere. Da ferner die elastische Eigenschaft der Haut nur einer bestimmten Schicht der Cutis zuzuschreiben ist, so brächten wir mit Bestimmung des ganzen Querschnittes eher einen neuen Fehler hinein. Dass wir also absolut genauere Werthe bekämen, scheint mir sehr zweifelhaft. Die Berechnung des Modulus hat keinen practischen Werth, da derselbe sich für jedes Gewicht doch ändert.

Es galt nun zunächst festzustellen, ob die Resultate bei Messungen derselben Haut, bezw. auch bei Haut an symmetrischen Stellen des Körpers übereinstimmten, ferner war es von Interese, die Elasticität in der Längs- und Querrichtung festzustellen. Dafür seien einige Bestimmungsreihen angeführt. Sodann musste nachgewiesen werden, dass es keinen grossen Unterschied macht, ob man gleich nach dem Tode die Haut untersucht oder 24 Stunden später[2]). Es folgen weiterhin endlich Untersuchungen an den verschiedensten Leichen, besondere Be-

1) Das Eigengewicht der Hautstücke habe ich nicht berücksichtigt, da die Bestimmungen bei so geringen Belastungen sehr ungenau sind.

2) Wenn nicht anders bemerkt, wurde die Haut ca. 24 Stunden nach dem Tode den Leichen entnommen.



rücksichtigungen fanden Alter- und Ernährungszustand. Den Schluss bilden einige Bestimmungen von oedematösen Hautpartien.

I. Mann, 40 Jahre alt. Lebercirrhose, guter Ernährungszustand, keine Oedeme. Hautlappen aus der Mitte des Oberschenkels, Vorderfläche l.

Länge in situ 155, herausgeschnitten 117 mm

Breite „ „ 50, „ 41,5 „

Daraus ε[1]) berechnet für die Länge = 0,32, Breite = 0,17.

Elasticitätsbestimmungen in der Längsrichtung.

Länge	P (Belastung)	ε (Verlängerung)	Länge	P	ε
42	0		56	48	0,34
44,5	3	0,06	56,5	58	0,35
47,5	8	0,13	57	78	0,37
49,5	13	0,18	58	88	0,38
51,5	18	0,23	58,5	98	0,4
52,5	23	0,25	59	108	0,41
54	28	0,29	59,5	128	0,42
54,5	33	0,3	60	168	0,43
55	38	0,31	60,5	188	0,44
55,5	43	0,32			

II. Derselbe Mann r. Oberschenkel an symmetrischer Stelle.

Länge in situ 155, herausgeschnitten 117 mm

Breite „ „ 50, „ 40,5 „

Daraus berechnet ε für die Länge = 0,32, Breite = 0,19.

Elasticitätsbestimmungen in der Längsrichtung.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
44			60	53	0,37
46,5	3	0,057	60,5	58	0,38
49,5	8	0,13	61	68	0,39
52,5	13	0,19	61,5	78	0,4
54,5	18	0,21	62	98	0,41
55,5	23	0,26	62,5	128	0,42
57	28	0,3	63	148	0,44
57,5	33	0,31	63,5	168	0,45
58,5	38	0,33	64	188	0,46
59	43	0,34	64,5	208	0,47
59,5	48	0,36			

III. Dieselbe Haut quer.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
28			38	38	0,36
30	3	0,07	38,5	43	0,37
31,5	8	0,12	39	58	0,39
33,5	13	0,19	39,5	78	0,41
35	18	0,25	40	98	0,43
36	23	0,28	40,5	128	0,45
37	28	0,324	14	188	0,47
37,5	33	0,342			

1) Dieses ε bedeutet die Verlängerung $\left(\frac{\lambda}{l}\right)$ welche die Haut durch die Spannung in situ erfährt. Dasselbe unmittelbar mit dem ε aus den Elasticitätsbestimmungen zu vergleichen geht natürlich nicht an, da hier nur in einer Richtung ein Zug ausgeübt wird, während in situ die Spannung nach allen Richtungen besteht. Immerhin geben diese Zahlen annähernde Anhaltspunkte.

IV. Mann, 47 J. alt. Apoplexie, guter Ernährungszustand.
Oberschenkel längs, obere Drittel.
Länge in situ 99, herausgeschnitten 67 mm
Breite „ „ 55, „ 51 „
ε für die Länge = 0,343, Breite = 0,08.
Elasticitätsbestimmungen in der Längsrichtung.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
36,5			53	48	0,45
40,5	3	0,11	53,5	58	0,47
43	8	0,18	54	68	0,48
46,5	13	0,27	54,5	88	0,49
48,5	18	0,33	55	108	0,51
49,5	23	0,36	55,5	128	0,52
50,5	28	0,38	56	148	0,53
51,5	33	0,41	56,5	168	0,55
52	38	0,42	57	188	0,56
52,5	43	0,44	57,5	208	0,57

V. Dieselbe Haut. Elasticitätsbestimmung in querer Richtung.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
41			62,5	58	0,52
44,5	3	0,08	63,5	68	0,55
46,5	8	0,13	64,5	78	0,57
49,5	13	0,20	65,5	88	0,6
51,5	18	0,25	66,5	98	0,62
53,5	23	0,30	67	108	0,63
55,5	28	0,35	67,5	128	0,65
57,5	33	0,40	68	148	0,66
58,5	38	0,43	68,5	168	0,67
59,5	43	0,45	69,5	188	0,69
60,5	48	0,47	70	208	0,71
61,5	53	0,5			

VI. Mann, 41 J. alt. Phthisis pulmonum, sehr stark abgemagert. Oedeme an den Knöcheln. 3 Stunden nach dem Tode Hautlappen aus der Mitte des Oberschenkels, Vorderfläche.
Länge in situ 70, herausgeschnitten 49 mm
Breite „ „ 30, „ 32 „
ε berechnet für die Länge = 0,4, Breite = 0. Elasticitätsbestimmung längs.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
36,5			47,5	48	0,30
40	3	0,1	48	58	0,32
41,5	8	0,14	48,5	68	0,33
43	13	0,18	49	88	0,35
44,5	18	0,22	49,5	108	0,36
45	23	0,23	50	128	0,37
45,5	28	0,25	50,5	148	0,39
46	33	0,26	51	188	0,43
46,5	38	0,28	51	208	0,43
47	43	0,29			

VII. Haut von der symmetrischen Stelle des anderen Oberschenkels 24 Stunden später.
Länge in situ 87, herausgeschnitten 64,5 mm.
Breite „ „ 30/29, „ 28/29 mm.
ε berechnet für die Länge = 0,348, Breite = 0.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
48,5			61,5	58	0,27
51,5	3	0,06	62	68	0,28
53,5	8	0,10	62,5	78	0,29
55,5	13	0,14	63	88	0,30
57,5	18	0,17	63,5	98	0,31
58,5	23	0,20	64	128	0,32
59,5	28	0,23	64,5	148	0,33
60	33	0,24	65	168	0,34
60,5	38	0,25	65,5	188	0,35
61	48	0,26	66	208	0,37

VIII. Frau, 33 Jahre alt, Lues, Tracheostenose. Guter Ernährungszustand. Hautlappen aus der Mitte des Oberschenkels, Vorderfläche rechts.
Länge in situ 60, ausgeschnitten 47 mm.
Breite „ „ 30, „ 24 mm.
ε für die Länge berechnet 0,28. Elasticitätsbestimmungen längs.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
35			48,5	38	0,39
38,5	3	0,1	49	48	0,4
41,5	8	0,19	49,5	58	0,41
43,5	13	0,24	50	78	0,43
45,5	18	0,3	50,5	98	0,44
46,5	23	0,33	51	128	0,46
47,5	28	0,36	51,5	148	0,47
48	33	0,37	52	168	0,49

IX. Dieselbe. Haut von symmetrischer Stelle links. 48 Stunden später.
Länge in situ 60, herausgeschnitten 48 mm.
Breite „ „ 30, „ 23 „

Länge	P	ε	Länge	P	ε
35,5	3	0,18	50	48	0,35
42,5	5	0,25	50,5	58	0,41
45	13	0,30	51	98	0,42
47,5	18	0,34	52	128	0,43
48,5	23	0,37	52,5	168	0,45
49	38	0,38			

X. Derselbe Mann wie bei I. Hautlappen aus der Mitte der äusseren Fläche des Oberarms.
Länge in situ 70, herausgeschnitten 50 mm.
Breite „ „ 30, „ 22 „
ε für die Länge = 0,4.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
41			60,5	58	0,47
45,5	3	0,10	61	8	0,48
47,5	8	0,156	61,5	8	0,49
50,5	13	0,23	62	88	0,50
52,5	18	0,27	62,5	98	0,51
54	23	0,31	63,5	108	0,54
55,5	28	0,35	64	128	0,55
56,5	33	0,37	64,5	148	0,56
57,5	38	0,4	65	168	0,58
58	43	0,41	65,5	188	0,59
59	48	0,43	66	208	0,60
59,5	53	0,44			

XI. Frau, 60 Jahre. Carcinoma ventriculi. Sehr kachektisch. Hautlappen aus der Mitte des Oberschenkels, Vorderfläche.

Länge in situ 80, ausgeschnitten 66 mm.
Breite " " 29, " 26 "
ε für die Länge = 0,21.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
52			62,5	38	0,2
56,5	3	0,08	63	48	0,21
58,5	8	0,12	63,5	58	0,22
60	13	0,15	64	68	0,23
61	18	0,17	64,5	108	0,24
61,5	23	0,18	65	148	0,25
62	28	0,19	65,5	188	0,26

XII. Dieselbe. Hautlappen aus der Volarfläche des Unterarms, Mitte.
Länge in situ 70, herausgeschnitten 63 mm.
Breite " " 30, " 26 "

Länge	P	ε	Länge	P	ε
48			55	43	0,15
52,5	3	0,09	55,5	58	0,16
53,5	8	0,11	56	98	0,17
54	13	0,13	56,5	148	0,18
54,5	23	0,14			

XIII. Derselbe Mann wie IV und V.
Hautlappen aus dem Oberarm, äussere Fläche.
Länge in situ 58, herausgeschnitten 42 mm.
Breite " " 30, " 27 mm.
ε für die Länge = 0,37.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
31			46	53	0,49
34,5	3	0,11	46,5	68	0,5
37,5	8	0,21	47	78	0,51
40,5	13	0,3	47,5	88	0,53
42,5	18	0,37	48	108	0,55
43,5	23	0,40	48,5	128	0,56
44	28	0,42	49	148	0,58
44,5	33	0,43	49,5	168	0,59
45	43	0,45	50	208	0,61
45,5	48	0,46			

XIV. Derselbe.
Hautlappen aus dem Unterarm, Volarfläche.
Länge in situ 60, herausgeschnitten 42,5 mm.
Breite " " 29, " 24 mm.
ε für die Länge 0,41.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
32			44	48	0,37
36,5	3	0,14	44,5	58	0,39
39	8	0,22	45	78	0,40
40,5	13	0,27	45,5	98	0,42
41,5	18	0,3	46	128	0,44
42,5	23	0,33	46,5	168	0,45
43	28	0,34	47	208	0,47
43,5	33	0,36			

XV. Ellenbogen-Streckseite desselben Mannes.

Länge in situ 68, ausgeschnitten 67 mm.
Breite „ „ 32, „ 28 mm.
ε für die Länge = 0,01.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
52,5			70	43	0,33
61,5	8	0,17	70,5	53	0,34
64,5	13	0,23	71	68	0,35
66,5	18	0,26	71,5	88	0,36
67,5	23	0,28	72	108	0,37
68,5	28	0,30	72,5	168	0,38
69,5	33	0,32	73	208	0,39

XVI. Kind, $1^1/_4$ J., Bronchopneumonie, sehr guter Ernährungszustand. Oberschenkel.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
47,5			69,5	53	0,46
56,5	3	0,19	70,5	58	0,48
60,5	8	0,27	72	68	0,51
62,5	13	0,31	72,5	88	0,53
64	18	0,34	73	98	0,54
64,5	23	0,35	73,5	108	0,55
65,5	28	0,38	74	128	0,56
66,5	33	0,4	74,5	148	0,57
67,5	38	0,42	75	168	0,58
68	43	0,43	75,5	188	0,59
69	48	0,45	76	208	0,60

XVII. Kind, $5^1/_2$ Monat, ziemlich guter Ernährungszustand; angeborenes Vitium cordis.

Hautlappen aus dem Oberarm, Vorderfläche.
Länge in situ 60, herausgeschnitten 56 mm.
Keine Querdehnung.
ε für die Länge = 0,07.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
31			43	43	0,38
36,5	3	0,17	43,5	53	0,40
38,5	8	0,24	44	68	0,42
39,5	13	0,27	44,5	88	0,43
40,5	18	0,3	45	108	0,45
41,5	23	0,34	45,5	128	0,46
42	28	0,35	46	168	0,48
42,5	33	0,37	46,5	208	0,50

XVIII. Kind, 1 J. 10 M., Osteomyelitis, schlechter Ernährungszustand.

Hautlappen aus der Vorderfläche des Oberschenkels.
Länge in situ 50, herausgeschnitten 40,5 mm.
Breite „ „ 25, „ 25 mm.
ε für die Länge = 0,19.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
30,5			43	48	0,41
33,5	3	0,0	43,5	58	0,42
35,5	8	0,16	44	68	0,44
38	13	0,24	44,5	78	0,46
38,5	18	0,26	45	88	0,47
39,5	23	0,29	45,5	108	0,5
40,5	28	0,32	46	128	0,51
41,5	33	0,36	46,5	148	0,52
42	38	0,37	47	188	0,54
42,5	43	0,39	47,5	208	0,56

XIX. Kind, 1 J., ziemlich schlechter Ernährungszustand, Bronchopneumonie. Oberschenkel.

Länge in situ 70, herausgeschnitten 62,5 mm.
Breite „ „ 30, „ 27,5 mm.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
49,5			70,5	53	0,42
57,5	3	0,16	71	68	0,43
61	8	0,23	71,5	78	0,44
63	13	0,27	72	88	0,45
64,5	18	0,30	72,5	98	0,46
65,5	23	0,32	73	108	0,47
66,5	28	0,34	73,5	128	0,48
68	33	0,37	74	148	0,49
69	38	0,39	74,5	168	0,50
69,5	43	0,40	75	188	0,51
70	48	0,41	75,5	208	0,52

XX. Knabe, 8 J. Acute Miliartuberculose, schlechter Ernährungszustand. Haut vom Oberschenkel.

Länge in situ 70, herausgeschnitten 42,5 mm.
Breite „ „ 30 „ 29 „
ε für die Länge = 0,7.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
32,5	0		56,5	58	0,74
37	3	0,14	57	68	0,75
41	8	0,26	57,5	78	0,77
45	13	0,38	58	88	0,78
48,5	18	0,46	58,5	98	0,80
51,5	23	0,58	59,5	108	0,83
52,5	28	0,62	60	128	0,85
53,5	33	0,65	60,5	168	0,86
54,5	38	0,67	61	188	0,88
55	43	0,69	61,5	208	0,89
56	53	0,72			

XXI. Mädchen, 21 J. Septikämie sehr kräftig entwickelt, sehr guter Ernährungszustand.

Oberschenkel.
Länge in situ 100, herausgeschnitten 74.
Breite „ „ 30 „ 22.
ε für die Länge = 0,37.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
56,5			85	53	0,5
62,5	3	0,11	85,5	58	—
66,5	8	0,17	86	68	0,52
70,5	13	0,25	86,5	78	0,53
74,5	18	0,32	87,5	88	0,55
77,5	23	0,37	88	98	0,56
79,5	28	0,41	88,5	108	0,57
81	33	0,43	89	128	0,57
82	38	0,45	89,5	148	0,58
83	43	0,47	90	188	0,59
84	48	0,49	90,5	208	0,60

XXII. Frau, 49 J. Meningitis tuberculosa, ziemlich guter Ernährungszustand.
Oberschenkel.
Länge in situ 140 mm, ausgeschnitten 120.
Breite „ „ 30 „ „ 20.
ε für die Länge = 0,16.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
45,5			59,5	33	0,31
51,5	3	0,13	60	43	0,32
54,5	8	0,2	60,5	68	0,33
56,5	13	0,24	61	98	0,34
57,5	18	0,26	61,5	128	0,35
58,5	23	0,29	62	148	0,36
59	28	0,30	62,5	208	0,37

XXIII. Frau, 87 J. alt. Arteriosklerose, Apoplexie, relativ sehr guter Ernährungszustand.
Oberschenkel.
Länge in situ 80, ausgeschnitten 70 mm.
Breite „ „ 30 „ 26 „

Länge	P	ε	Länge	P	ε
54			62	48	0,15
57,5	3	0,06	62,5	58	0,16
58	8	0,07	63	78	0,16
59	13	0,09	63,5	98	0,17
59,5	18	0,1	64	108	0,18
60	23	0,11	64,5	128	0,19
60,5	33	0,12	65	168	0,2
61	38	0,13	65,5	208	0,21
61,5	43	0,14			

XXIV. Dieselbe.
Oberschenkel dicht über der Patella. Haut sehr faltig.
Länge in situ 50, ausgeschnitten 60 mm.
Breite „ „ 30 „ 27 „

Länge	P	ε	Länge	P	ε
48			55,5	43	0,15
51,5	3	0,07	56	58	0.16
52,5	8	0,09	56,5	78	0,17
53,5	13	0,11	57	108	0,18
54	18	0.12	57,5	148	0,19
54,5	28	0,13	58	168	0,2
55	33	0,14			

XXV. Dieselbe.
Mitte des Unterarms. Vorderseite.
Länge in situ 70, ausgeschnitten 65 mm.
Breite „ „ 30 „ 26 „

Länge	P	ε	Länge	P	ε
50			54,5	48	0,09
51,5	3	0,03	55	78	0,1
52	8	0,04	55,5	98	0,11
52,5	13	0,05	56	128	0,12
53	23	0,06	56,5	148	0,13
53,5	28	0,07	57	188	0,14
54	38	0,08			

XXVI. Mädchen 17 J. Nephritis, guter Ernährungszustand. Oberschenkel mässig ödematös.
Länge in situ 110, ausgeschnitten 85 mm.
Breite „ „ 30, „ 18 mm.

Länge	P	ε[1])	Länge	P	ε
53,5			71,5	33	0,30
58,5	3	0,08	72	43	0,31
62,5	8	0,15	72,5	48	0,32
67,5	13	0,23	73	78	0,33
69	18	0,26	73,5	98	0,34
70	23	0,28	74	168	0,35
71	28	0,29	74,5	208	0,36

XXVII. Dieselbe.
Unterschenkel stark ödematös.
Länge in situ 90, ausgeschnitten 65 mm.
Breite „ „ 30, „ 16,5 mm.
ε für die Länge = 0,4, für die Breite[2]) = 0,8.

Länge	P	ε[3])	Länge	P	ε
51			75	43	0,39
57	3	0,097	75,5	48	0,40
62,5	8	0,23	76	58	0,41
67,5	13	0,26	76,5	78	0,41
69,5	18	0,29	77	98	0,42
72	23	0,34	77,5	128	0,43
73	38	0,35	78	168	0,44
73,5	38	0,36	78,5	208	0,45
74,5	38	0,38			

XXVIII. Mann 53 J. Vitium cordis, Stauungsorgane. Stauungsödem. Oberschenkel stark ödematös.
Länge in situ 90, ausgeschnitten 75 mm.
Breite „ „ 40, „ 30 mm.
ε für die Länge = 0,233, Breite = 0,33.

---

1) Da die Hautstücke hier nur die Breite von 18 mm hatten, so wurde zum besseren Vergleich ε auf 20 mm umgerechnet.

2) Bei der geringen Breite von 30 mm ist dieser Werth sehr unsicher; ich habe deshalb auch sonst auf die Berechnung bei dieser Breite verzichtet.

3) Siehe Anm. 1.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
54			66,5	38	0,23
60,5	3	0,12	67	53	0,24
62,5	8	0,15	67,5	88	0,25
64	13	0,18	68	128	0,26
65	18	0,20	68,5	168	0,27
65,5	23	0,21	69	200	0,28
66	28	0,22			

XXIX. Frau 55 J. Carcinoma peritonei, Herzinsufficienz, Kachexie.
Starke Unterschenkelödeme. Unterschenkel quer.
Länge 90 mm in situ, 57.5 mm ausgeschnitten.
Breite 40 „ „ „ 26 „ „
ε für die Länge = 0,58, für die Breite = 0,54 (Längsrichtung des Beins).

Länge	P	ε	Länge	P	ε
46,5			71	43	0,52
54	3	0,16	71,5	48	0,53
58,5	8	0,26	72	68	0,54
63,5	13	0,36	72,5	88	0,56
66,5	18	0,43	73	108	0,57
68,5	23	0,47	73,5	148	0,58
69,5	28	0.49	74	188	0,59
70,5	33	0,51			

XXX. Frau 71 J. Schrumpfniere. Schlechter Ernährungszustand. Knöchelödeme.
Haut vom Knöchel, bezw. oberhalb.
Länge 70 mm in situ, 62 mm ausgeschnitten.
Breite 36 „ „ „ 24 „ „
ε für die Länge = 0,13.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
51			60	48	0,18
55,5	3	0,08	60,5	58	0,19
56,5	8	0,10	61	88	0,2
57,5	13	0,13	61,5	108	0,21
58	18	0,14	62	148	0,22
58,5	23	0,15	62,5	188	0,225
59	33	0,16	62,5	208	0,225
59,5	38	0,17			

XXXI. Derselbe Mann, wie No. VI.
Vom ödematösen Fussgelenk. Vorderseite.
Länge 47 mm in situ, herausgeschnitten 33 mm.
Breite 35 „ „ „ „ 28 „
ε für die Länge = 0,42, für die Breite = 0,25.

Länge	P	ε	Länge	P	ε
24,5			34,5	28	0,41
28,5	3	0,16	35	38	0,43
30,5	8	0,24	35,5	48	0,45
32,5	13	0,32	36	88	0,47
33,5	18	0,37	36,5	148	0,49
34	23	0,39	37	208	0,51

Aus diesen Versuchen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Haut findet sich im Körper im Zustande der Spannung nach allen Richtungen hin. Die Spannung ist in den verschiedenen Körpertheilen eine ausserordentlich verschiedene und zwar im Allgemeinen dort, wo die Haut häufig gedehnt wird, z. B. in den Gelenken, eine geringe.

2. Die elastische Spannung ist im hohen Grade abhängig vom Alter und zwar zeigt sich hier ein sehr gesetzmässiges Verhalten. Die Spannung ist in der Kindheit gering, ist beim Erwachsenen am grössten und nimmt im Alter wieder ab. Seit Schwalbe[1]) nimmt man an, dass die Arterien eine viel geringere Wachsthumsenergie haben als die Knochen. Die nothwendige Folge ist, dass die Arterien beim Wachsthum in eine Spannung gerathen müssen. Völlig das Gleiche sehen wir hier. Wir müssen deshalb wohl auch für die Haut annehmen, dass sie beim Wachsthum nicht gleichen Schritt hält mit den Knochen (diese sind ja im Wesentlichen für die Masse der Körpertheile ausschlaggebend). In Folge dessen muss die Haut gespannt werden. Im Alter schwindet normaler Weise das Fettpolster, die Muskeln werden dünner, daher nimmt die Spannung wieder ab.

Die Verhältnisse liegen für die Haut somit sehr ähnlich wie bei den Pflanzen, wodurch unsere Eingangs dargelegte Betrachtungsweise eine wesentliche Stütze erhält. Und wie Haut und Arterien dürften sich in dieser Beziehung auch noch andere Gewebsschichten (Fascien z. B.) verhalten, sodass die Annahme einer Gliederung der Spannungen durch die Vegetation eine thatsächliche Unterlage gewinnt.

3. Weiter erscheint die Spannung der Haut abhängig von dem Ernährungszustand des Körpers. Es ist ohne weiteres klar, dass bei starker Musculatur und dickem Fettpolster die Haut stärker gespannt wird als bei dünnen.

4. Beim Oedem ist die Spannung der Haut erhöht.

Ein ausgezeichnetes Beispiel ist hier Versuch 29.

Es ist dies ein typischer Fall von „chronischem plastischen Oedem“, wie es Unna[2]) nennt. Trotzdem finden wir hier eine so starke Spannung, dass die Haut sich beim Herausschneiden um mehr als $^1/_3$ zusammenzieht ($\epsilon = 0{,}57$). Die Vorstellung, dass beim chronischen Oedem die Spannung der Haut verschwinden und an ihre Stelle der Flüssigkeitsdruck getreten, ist physicalisch nicht haltbar.

Ursache der vermehrten Spannung bei Oedem ist der vermehrte Lymphgehalt des Unterhautbinde- und Muskelzwischengewebes,

5. Die Haut verdankt ihre Spannung ihrer Elasticität; diese ist keine sehr hochgradige, d. h. schon geringe Kräfte genügen, um die Haut zu dehnen.

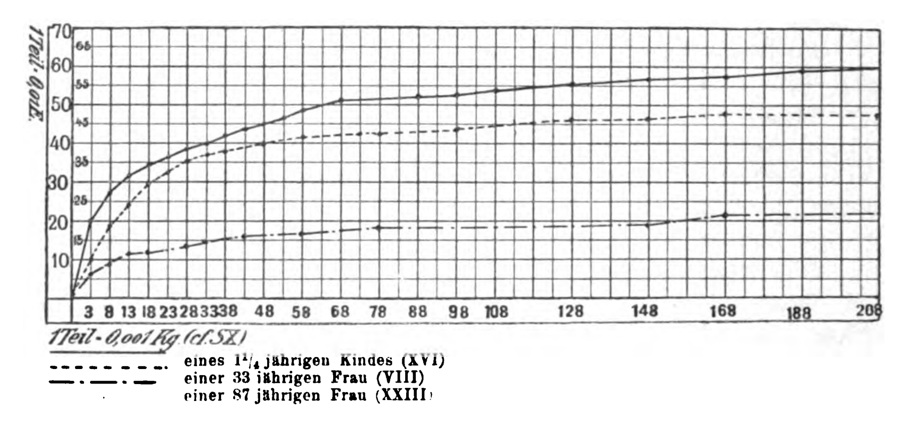
6. Von wesentlichem Einfluss auf die Elasticität ist das Alter. Und zwar besitzt die jugendliche Haut eine sehr ge-

1) Schwalbe, Jenaische Zeitschschrift f. Naturwissensch. 76. 12. Bd. n. F. V. S. 367.

2) Unna in Orths Lehrbuch der Speciellen Anatomie. 94.

ringe Elasticität. Dieselbe wächst mit zunehmendem Alter und ist im Greisenalter am grössten. Diese Thatsache könnte vielleicht überraschen. Denn zahlreiche Untersuchungen über die elastische Fasern [1]) haben ergeben, dass dieselben im Alter degeneriren und z. Th. verschwinden. Indessen schon Triepel [2]) betont, dass dem elastischen Gewebe der Name zu Unrecht gegeben wird, indem alle Gewebe des Körpers mehr oder weniger elastisch sind. Gerade die Gewebe, welche eine geringe Elasticität besitzen, wie die Haut und besonders die Venen zeichnen sich durch ihren Reichthum an elastischen Fasern aus. Offenbar verdanken sie gerade diesem die Fähigkeit selbst nach sehr bedeutenden Verlängerungen (bei Venen mehr als das Doppelte) wieder auf ihre ursprüngliche Grösse zurückzugehen. Ihre Grenzveränderung ist sehr gross; sie sind im vulgären Sinne elastisch, nicht aber im physicalischen [3]). Im Alter nimmt Dehnbarkeit und Grenzverlängerung ab. Die nachstehenden Curven werden am besten das Verhalten der Hautelasticität im Alter erläutern.


Elasticitätscurven der normalen Oberschenkelhaut (Einfluss des Alters).



Dass die Bestimmungen bei Kindern nicht immer die geringsten Elasticitäten zeigen, dürfte vielleicht doch daran liegen, dass gerade hier bei der dünnen Epidermis der Kinder die Austrocknung sehr von Einfluss ist. Ich möchte glauben, dass sich meine Regel in Bezug auf das früheste Kindesalter sicher feststellen liesse, wenn man in der Lage wäre, ganz frisches Materiel zu untersuchen.

7. Die Haut besitzt eine denkbar grösste elastische Vollkommenheit. Sie zeichnet sich dadurch mit anderen organischen Geweben vor anorganischen Körpern aus, welche mit der Zeit auch durch geringe Belastung so gedehnt werden, dass sie ihre elastische Vollkommenheit einbüssen. Diese Eigenschaft der Gewebe und der

1) Unna, Monatshefte für pract. Dermat. Bd. 19. M. B. Schmidt. Virch. Arch. 125. u. A.

2) l. c.

3) cf. S. 167.

Haut ist im hohen Grade bemerkenswerth. Denn es ist klar, dass nur sie es ermöglicht die dauernden Spannungen auszuhalten, denen sie im Körper ausgesetzt sind.

8. Ohne Einfluss scheint schlechte Ernährung und Kachexie auf die elastischen Eigenschaften der Haut zu sein, wenigstens konnte ich keine grösseren Unterschiede feststellen. Da die Haut noch 60 Stunden nach dem Tode die Elasticität ziemlich unverändert behält, so ist es schon wenig wahrscheinlich, dass es im Leben eine Ernährungsstörung geben sollte, durch die die elastischen Eigenschaften verloren gehen sollten.

9. Zustände von Ueberdehnung der Haut giebt es im Allgemeinen nicht. Als locale sind wohl nur die Veränderungen, welche man als Striae bezeichnet, anzusehen.

10. Beim Oedem ist die Elasticität nicht oder nur in geringem Grade gestört (z. B. in Versuch 29), jedenfalls erreicht sie lange nicht die niedrigsten vorkommenden Werthe bei normaler Haut. Die elastische Vollkommenheit geht nicht verloren.

Der Befund normaler Elasticität bei Oedem scheint mit den Beobachtungen der Dermatologen vielleicht nicht ganz übereinzustimmen. Unna z. B. fand, dass bei chronischem Oedem elastische Fasern der Haut grösstentheils schwinden. Nun soll nicht geleugnet werden, dass die Haut eines durch Wochen und Monate stark ausgedehnten Scrotums schliesslich die Elasticität einbüsst, indem sie sich nach Ablassen des Oedems nicht wieder auf die alte Länge zurückreicht. Indessen geht aus meinen Untersuchungen, die sich gerade vorzugsweise auf chronische Oedeme beziehen, dass die Elasticität der Extremitätenhaut nicht hochgradig verändert ist. Allerdings ist die Dehnung durch kleine Gewichte (3 g + dem halben Gewicht der Haut) auffallend gross (ϵ stets über 0,1, bei Versuch 29 z. B. 0,16 bei einer 55 jährigen Frau.) Aber practisch kommen diese kleinen Dehnungen gar nicht in Betracht. Wenigstens für die Haut und die damit untrennbar verbundenen nächstanliegenden Gewebsschichten vermag ich also die Landerer'sche Annahme eines (in Folge erhöhten Capillardruckes) zustandekommenden Elasticitätsverlustes und eines consecutiven Sinkens der Gewebsspannung als primäre pathogenetische Factoren des Hydrops anasarca nicht zu stützen. Wo Hautoedem ist, braucht die Elasticität des Gewebes durchaus nicht gestört zu sein, die Spannung ist stets eine grössere als in der Norm.

Wenn ausser der verstärkten Filtration durch veränderte Gefäßwände in Folge von Druckerhöhung und Stromverlangsamung, ausser eventuell abweichender „Secretion“ zum Zustandekommen des Hydrops wirklich noch eine Störung der Fortbewegung der Lymphe von allem Anfang an als Ursache unentbehrlich ist, dann wären, wenigstens theoretisch, noch andere Annahmen, als die von Landerer möglich. Ich will mich auf Hypothesen nicht einlassen, vielmehr bloss einige der Gründe kurz discutiren, welche Landerer selbst als Belege für seine Auffassung anführt.

Dass die Hydropsien an denjenigen Theilen zuerst entstehen, wo die Gewebe den geringsten Widerstand entgegensetzen, z. B. im lockeren

Gewebe der Lider, an den Knöcheln etc., beweist nichts für Landerer denn das sind einfach Orte, wo die pathologisch verstärkte Filtration die kleinsten Hindernisse findet. An und für sich kann die Spannung thatsächlich bis auf Null herabsinken, wie man dies an der welken Haut alter Leute ohne jede Messung erkennen kann, (aufgehobene Falten bleiben stehen), — trotzdem ist von Oedem keine Rede. Auch der Umstand, dass die Schwere beim Fortschreiten des Hydrops anasarca eine so grosse Rolle spielt, lässt sich gegen Landerer's Schlüsse verwerthen. Ich habe gefunden, dass die Spannung der Haut eine ausserordentlich verschiedene in den einzelnen Hautprovinzen ist, dessen ungeachtet sehen wir ein fast gleichmässiges Weiterschreiten des Oedems.

Der Verlust der Elasticität kann doch aus physikalischen Gründen nicht etwas rasch Vorübergehendes sein. Wie käme es denn dann, dass die Haut bei gelungener Diurese alsbald wiederum ihre ganz normale elastische Beschaffenheit zurückgewinnt, wie steht es weiterhin mit dem verhältnissmässig häufig zu beobachtenden Wechsel der Oedeme?

Wenn Landerer ferner glaubt, dass das Stehenbleiben des Fingerdrucks die verminderte Elasticität der Haut beweise, so ist dem wohl entschieden zu widersprechen. Beim Eindruck des Fingers wird aus dem Unterhautgewebe Flüssigkeit herausgepresst. Diese Flüssigkeit vermag nur langsam wieder in die Spalten der Gewebe einzudringen, einfach deshalb gleicht sich die Delle nur langsam aus. Wenn überhaupt keine Flüssigkeit da ist, die man herauspressen kann, so ist es freilich unmöglich, eine solche Delle hervorzurufen.

Als weiteren Beweisgrund führt Landerer Abbindung einer Nierenvene an. Das Nierengewebe ist nach einigen Wochen atrophisch. Letzteres muss als richtig zugegeben werden, aber wenn man die Nierenvene unterbindet, so hört der Blutstrom in den Nieren überhaupt völlig auf, dieselbe stirbt ab. Wenn dagegen eine venöse Stauung vorhanden ist, während der Blutstrom noch erhalten bleibt, so sehen wir, dass die Niere in ganz anderer Weise darauf reagirt. Die Gefässwände werden verdickt, in der Umgebung bilden sich interstitielle Prozesse. Das Gewebe sucht sich gegen den übermässigen Druck zu schützen. Eine Abnahme der elastischen Eigenschaften findet keineswegs statt.

Landerer greift dann weiter einige Beobachtungen von Emminghaus[1]) zur Stütze für seine Theorie heraus. Er führt Beispiel 14 an. „Hier trat eine Stunde nach Unterbindung der Venen Oedem auf. Die Lymphmenge, bisher 3,4 ccm pro 10 Minuten, sinkt auf 1,1, 1,5 und so fort. Dieses Zusammentreffen ist ein ungemein charakteristisches. Wir sehen, zu dem Verschluss der Venen muss noch ein weiteres, höchstens mittelbar von dem Blutstrom bedingtes Moment hinzukommen, um Oedem zu erzeugen. Die Elasticität hat durch den eine Stunde dauernden hohen Druck gelitten und dadurch ist nun die oedematöse Schwellung möglich geworden." Emminghaus bemerkt zu seinen Versuchen (Venenunterbindung, Ischiadicusdurchschneidung): „unmittelbar

1) Emminghaus, Berichte der sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften, 73, S. 396.



nach eingetretenem Verschluss der Venen fliesst die Lymphe reichlicher als vorher und zugleich nehmen während des fortdauernden Verschlusses der Venen die in den aufeinander folgenden Auspressungen hervorgetriebenen Lymphmengen nicht ab, sondern im Gegentheil eher zu.“ Ersteres Verhalten ist nämlich das bei Lymphversuchen zu erwartende. Und wenn man sich den einen Versuch, auf den zu stützen Landerer vielleicht einen Anschein von Berechtigung hat, näher ansieht, so findet man, dass gerade zu der Zeit, wo die Lymphmenge so fällt, ein Wechsel in der Zeitfolge des Ausdrückens stattfand. Es wurde nämlich nur mehr alle 10 Minuten ausgedrückt, während vorher alle 5 Minuten. Auf Seite 41 hat aber Emminghaus auseinandergesetzt, dass die Menge der Lymphe von der Häufigkeit des Ausdrückens sehr abhängig ist. Er führt dort einige Zahlen an, wo die Lymphmenge ungefähr doppelt so gross ist, wenn alle 10 statt 5 Minuten ausgedrücht wird.

Ebensowenig stichhaltig scheint mir noch Landerers Erklärung der bekannten Cohnheim-Lichtheim'schen Versuche, wenn er annimmt, dass hier kein Oedem in den Extremitäten entstand, weil die Versuche nicht so lange dauerten, dass die Gewebe geschädigt wurden. Denn es „traten enorme Mengen von Flüssigkeit in die Gewebe hindurch, es bestand also eine erhöhte Durchlässigkeit und deshalb kam es nicht zum Oedem.“ Es macht den Eindruck, als ob Landerer vollständig entgangen wäre, was Cohnheim und Lichtheim ausdrücklich angeben, dass aus den Extremitätenstämmen kein Tropfen Lymphe mehr floss als vorher.

Auf die Widersprüche, die sich weiterhin in Landerer's Abhandlung finden, will ich nicht näher eingehen. Ueberraschen muss es jedoch, wenn er in seinem Buche, das uns den Beweis liefern soll, dass die verminderte elastische Spannung der Gewebe als die Ursache des Oedems anzusehen ist, (auf Seite 77) eine Reihe von Beispielen von erhöhtem Druck bei Entzündungsödem (z. B. bei der Hydrocele 300 mm) zusammenträgt, um sie als Stütze für seine Hypothese zu verwerthen.

XIII.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ueber das Verhalten der Kohlehydrate im Körper phosphorvergifteter Thiere.

Von

Dr. L. Mohr,
Assistenten der Klinik.

Die Kohlehydrat-, und besonders auch die Glykogenvorräthe des Organismus sind erfahrungsgemäss leicht angreifbar. Eine Menge von experimentellen Eingriffen, Intoxicationen und sonstigen krankhaften Zuständen bewirken Schwund des Glykogens. Unter den zahlreichen hier in Betracht kommenden Giften wird auch der Phosphor genannt. Athanasiu[1]) fand auf 100 g Phosphor-Thier (Frosch) um 0,093 g weniger Glykogen, als bei den nicht vergifteten Controle-Thieren. Für die Betheiligung der Kohlehydrate sprach ferner in seinen Versuchen (neben einer allerdings geringen Steigerung des Gaswechsels) der sich der Einheit nähernde respiratorische Quotient. Da jedoch die Phosphorfrösche im Gegensatze zu anderen, wie ich glaube geeigneteren, Versuchsthieren, z. B. Ratten und Mäusen[2]), keine erhebliche Fettzersetzung aufwiesen, so habe ich selbst, um Aufschluss zu gewinnen über das Schicksal der Kohlehydrate im phosphorvergifteten Organismus, zu den Experimenten ebenfalls Ratten benutzt, welche zum Theil für die Controle dienten, zum Theil Phosphor entweder in Lösung unter die Haut gespritzt oder in Dosen von 2—5 mg pro Thier verfüttert bekommen hatten. Controle- und Phosphor-Thiere waren so ausgesucht, dass sie annähernd gleiches Körpergewicht besassen; mehrere Tage (3—4) vor den Versuchen waren die Thiere gleichmässig mit Brot, Zucker und Speck gefüttert worden. Mit dem Eintreten der Intoxication hungerten auch die Controlethiere, um vergleichbare Verhältnisse zu schaffen, da bekanntlich die Nahrung von phosphorvergifteten Thieren verweigert wird. Sobald eins der Thiere starb, wurden auch alle übrigen getödtet. Es handelt sich durchaus um Massenversuche,, indem stets die Leibessubstanz von 4—5 Thieren zusammen in der Weise verarbeitet worden ist, dass die Glykogenbestimmungen nach den neuen Methoden von Pflüger[3]) geschahen, wobei jedoch die zu analysirenden Organe nicht vor dem Versetzen mit 60 proc. Kalilauge zerkleinert wurden. Bei der Verarbeitung der Leber that ich dies, um Verluste von dem ohnehin geringen Material zu vermeiden, bei derjenigen des übrigen Körpers,

1) Pflüger's Archiv, 74. Bd., S. 411.

2) Leo, Zeitschr. für physiol. Chemie, 9. Bd., S. 469. Kraus und Sommer, Hofmeister's Beiträge II, S. 86.

3) Pflüger's Archiv, Bd. 96. S. 95 ff.

weil die nothwendige homogene Mischung durch Zerhacken nicht zu erreichen ist. Ich bin deshalb so vorgegangen, dass die vereinigte Lebermenge der in Arbeit genommenen Thiere mit einer der Pflüger'schen Vorschrift entsprechenden Kalilauge und ebenso die Gesammtmasse der übrigen Körpertheile mit Kalilauge versetzt und im Wasserbade 2 Stunden gekocht wurde. Die Lösung der Theile geht dabei rasch und vollständig vor sich. Die erhaltene Lösung wurde zur Bestimmung des Volumens im heissen Zustand abgemessen und behufs Controlebestimmung in zwei Hälften getheilt. Meist wurde von der Filtration durch Glaswolle abgesehen, und die abgemessenen Lösungen nach dem Erkalten mit dem gleichen Volumen 96 proc. Alkohols versetzt und nach Pflüger weiterbehandelt.

Bei Bestimmung der Gesammtkohlehydrate habe ich die gewogenen Theile zerkleinert, nach nochmaligem Wiegen in einer Schale auf freiem Feuer in Wasser aufgekocht und kolirt; diese Procedur ist 10—12 Mal wiederholt worden. Die vereinigten Filtrate wurden im Wasserbad auf etwa 100 ccm eingedampft und mit schwacher (2 proc.) Essigsäure von Eiweiss befreit, filtrirt; das Filtrat mit Salzsäure invertirt und der Zucker wiederum nach Pflüger bestimmt.

a) Glykogen.

12 weisse Ratten; 6 Controlethiere = 814 g; 6 Thiere = 807 g mit Phosphor vergiftet (5 mg pro Thier). Am 4. Tage werden alle Thiere getödtet. Starke Leberverfettung bei den vergifteten Ratten.

	g Glykogen der Leber	des übrigen Körpers	g Gesammt-glykogen	pCt. Glykogen auf das Anfangs-Lebendgewicht berechnet
Controle-Thiere	0,27	1,91	2,18	0,268
Phosphor-Thiere	0,04	0,92	0,96	0,117

II. 10 weisse Ratten; 5 Controlethiere = 772 g. 5 mit Phosphor vergiftet (4 mg pro Thier) = 746 g. 3 Phosphorthiere starben am 3. Tage, worauf auch der Rest getödtet wird. (Die 3 früh gestorbenen Thiere waren trächtig.) Lebern der vergifteten Ratten stark verfettet.

	g Glykogen der Leber	des übrigen Körpers	g Gesammt-glykogen	pCt. des Lebend-gewichts
Controle-Thiere	0,34	3,34	3,68	0,476
Phosphor-Thiere	0,07	2,25	2,32	0,311

III. 8 weisse Ratten; 4 Controlethiere = 200 g. 4 Thiere mit Phosphor vergiftet (pro Thier 2 mg) = 222 g. Am 3. Tage 3 Phosphorthiere todt gefunden; darauf werden alle übrigen getödtet.

	g Glykogen der Leber	des übrigen Körpers	g Gesammt-glykogen	pCt. des Lebend-gewichts
Controle-Thiere	0,25	0,67	0,92	0,460
Phosphor-Thiere	nicht wägbar	0,41	0,41	0,185

IV. 22. Juni 1904: 8 kleine weisse Ratten. 4 Controlethiere = 200 g; 4 mit Phosphor vergiftet (2 mg pro Thier) = 225 g. Am 4. Tage getödtet. Lebern der vergifteten Ratten ziemlich stark verfettet.

	g Glykogen der Leber	des übrigen Körpers	g Gesammt-glykogen	pCt. des Lebend-gewichts
Controle-Thiere	0,23	0,81	1,04	0,52
Phosphor-Thiere	0,09	0,56	0,65	0,280

b) Gesammtkohlehydrate.

V. 15. Juli 1904: 10 weisse Ratten; 5 Controlethiere = 467 g; 5 Thiere mit Phosphor vergiftet (5 mg per os) = 438 g. Am 3. Tag getödtet, nachdem in der Nacht vom 2. auf den 3. Versuchstag 2 Phosphor-Thiere verendet. Bei 2 Controlethieren Embryonen. Mittlere Leberverfettung.

	g Kohlehydrate der Leber	g Kohlehydrate des Körpers	g Gesammte Kohlehydrate	pCt. des Lebendgewichts
Controle-Thiere	0,15	1,83	1,98	0,424
Phosphor-Thiere	0,02	1,10	1,12	0,255

VI. 26. Juli 1904: 10 weisse Ratten. 5 Controlethiere = 477 g. 5 Thiere mit Phosphor vergiftet (5 mg pro Thier per os) = 415 g. Am 3. Tag 1 Phosphor-Thier †; darauf werden alle Thiere getödtet.

	g Kohlehydrate der Leber	g Kohlehydrate des Körpers	g Kohlehydrate des gesammten Körpers	pCt. des Lebendgewichts
Controle-Thiere	0,09	0,96	1,05	0,22
Phosphor-Thiere	nicht wägbar	0,79	0,79	0,19

VII. (Bei Versuch No. III. werden ausser Glykogen die Gesammtkohlehydrate des Körpers bestimmt.)

	Gesammtkohlehydrat von Leber + Körper	pCt. des Lebendgewichts
Controle-Thiere	1,35	0,75
Phosphor-Thiere	0,58	0,27

Besprechung der Versuche.

Ein directer Vergleich der einzelnen Reihen, wie er sich aus den vorstehenden Tabellen ergeben würde, ist nicht ohne Weiteres zulässig, da die beiden Reihen nicht gleiche Gewichtstheile Thiere enthalten. Doch glaube ich, dass ein vergleichbarer Ueberblick sich gewinnen lässt, wenn man die Gesammtsumme des Gewichts der Controle- und Phosphorthiere, sowie die Summe des Gesammtglykogens zusammenstellt, und daraus den procentischen Gehalt an Glykogen berechnet.

	Lebendgewicht	Gesammtglykogen	pCt. Glykogen
C-Thiere	1986	7,62	0,38
P-Thiere	2000	4,24	0,212

Es enthalten somit 100 g Thier in Folge der Vergiftung mit Phosphor 55 pCt. Glykogen weniger als durch einfaches Hungern.

Aehnliche Werthe erhält man für die Verluste an Gesammtkohlehydraten.

	Lebendgewicht	Gesammtkohlehydrat	pCt. des Lebendgewichts
C-Thiere	1144	3,73	0,329
P-Thiere	1075	2,18	0,202

Der Verlust an Gesammtkohlehydraten beläuft sich somit für 100 g Phosphorthier auf ca. 61 pCt. des Kohlehydratbestandes der Hungerthiere.

Berücksichtigt man die Vertheilung des Glykogens und der Gesammtkohle-

hydrate auf Leber und Körper, so erhellt aus den Tabellen eine ausserordentlich stärkere Abnahme des Glykogens und der Kohlehydrate in der Leber, während im übrigen Körper beide Substanzen sich mit grösserer Zähigkeit erhalten. Diese Erscheinung steht völlig in Uebereinstimmung mit dem Verhalten des Glykogens im Hunger; auch hier schwindet zuerst und in stärkerem Grade das Glykogen aus der Leber.

Ebenso wie die Steigerung des Eiweisszerfalls, die Verarmung des phosphorvergifteten Organismus an Fett in Folge gesteigerter Zersetzung lässt sich somit auch ganz bestimmt nachweisen, dass der Kohlehydratbestand eine gleichsinnige Aenderung erfährt. Meine vorstehend mitgetheilten Beobachtungen stimmen zu den Ergebnissen zunächst der mikroskopischen Untersuchung der P-Fettleber, welche ebenfalls einen Mangel an Glykogen wahrscheinlich gemacht hat (Salkowski, Luchsinger, Stolnikow). Speciell für die Leber hatten übrigens auch bereits einige quantitativ analytische Angaben, betreffend eine Verminderung des Glykogens, vorgelegen (ausser Athanasiu l. c., Rosenbaum, Kaufholz), und ebenso war durch Athanasiu auf die Glykogenabnahme in der Muskulatur hingewiesen worden. Endlich hatten mehrfache Beobachtungen von Glykosurie (Laub, Wolko) sowie der Nachweis einer Vermehrung des Blutzuckers auf Störungen im Kohlehydratstoffwechsel hingewiesen. Meine eigenen Untersuchungen dürfen wohl als die vollständigsten in dieser Beziehung hingestellt werden, da sie sich auf Gesammtthier und Leber, sowie auf Gesammtkohlehydrate und Glykogen gleichzeitig erstrecken. Es ist naheliegend, dass, wie auch meine Untersuchungen zeigen, eine Abnahme der Gesammtkohlehydrate mit der Dauer immer am Schlusse stärker die Glykogendepots als den augenblicklichen Zuckervorrath treffen muss.

Erfahrungsgemäss schwindet das Glykogen bei starker Muskelanstrengung zunächst stärker in der Musculatur selbst als im übrigen Körper; bei der Inanition hingegen leidet am stärksten das Leberdepot. Im Organismus des P-Thieres besteht, wie ein Blick auf die vorstehenden Tabellen lehrt, nur eine Steigerung dessen, was die Inanition für sich bewirkt. Dadurch wird wenigstens der Gedanke nahe gelegt, dass beim P-Thier auch nichts anderes vorliegt, als eine Inanition bei gesteigerter Zersetzung, und zwar bei gesteigerter Zersetzung von Eiweisskörpern, Fetten und Kohlehydraten.

Nicht bloss in der P-Leber, sondern auch bei anderen Vergiftungen (Arsen, Antimon, Chloroform), sowie beim Pankreas-, Phloridzin-Diabetes und im Fieber geht Verfettung der Leber mit Glykogenarmuth einher. Beim Fett lässt sich eine Wanderung aus seinen anderweitigen Depots nach der Leber wahrnehmen. Dies ist bei den Kohlehydraten nicht der Fall. Eine derartige Bewegung hätte hier auch nicht die gleiche Bedeutung, weil die Leber selbst ein Hauptdepot für Glykogen darstellt. Rosenfeld wird ganz Recht haben mit seiner Annahme, dass der Organismus unter allen diesen Bedingungen zur Bestreitung seiner gesteigerten Ausgaben zunächst seinen Kohlehydrat- und Eiweissbestand angreift, um erst, wenn diese Vorräthe nicht mehr ausreichen, als letzte Reserven das Fett aus dem Unterhautgewebe u. s. w. nach den „Verbreitungsorganen“ (Leber) für Nahrungsstoffe überhaupt zu werfen. Rosenfeld hat beobachtet, dass Zufuhr von Kohlehydrat bei der P-Vergiftung nicht wie bei anderen ähnlichen Intoxicationen ein Verschwinden des Fettes aus der Leber nach sich zieht. Man könnte deshalb zur Vermuthung geführt werden, dass die Glykogenverarmung der P-Leber noch aus einer anderen Ursache entspringe, als einer gesteigerten Zersetzung der Kohlehydrate, nämlich einer mangelhaften Umprägung der Kohlehydrate zu Glykogen in der Leber. Da aber Glykosurie im Lauf letaler P-Intoxication doch nur ein seltenes Symptom ist, welches übrigens nur unter ganz speciellen Bedingungen zur Beobachtung gekommen ist, und da wir nichts Genaues wissen über Hyperglykämie der Säftemassen im Verlauf der P-Vergiftung, so habe ich zu dieser Hypothese nicht weiter Stellung genommen.



Ueber die Möglichkeit, dass bei der P-Vergiftung Kohlehydrate zur Fettsynthese Material liefern, können meine Versuche naturgemäss keinen Aufschluss geben. Durch das bisher vorliegende Thatsachenmaterial scheint mir übrigens eine solche Synthese kaum bewiesen.

Vor längerer Zeit hat Külz daran gedacht, dass bei starkem Verbrauch von Glykogen aus anderweitigen, im Organismus vorräthigen Molekülen immer wieder Glykogen nachgebildet und hauptsächlich in der Muskulatur aufgestapelt werde. Ohne dass ich mich für diese Theorie engagiren möchte, kann ich nach meinen Versuchsergebnissen zugeben, dass der verhältnissmässig grössere Rest von Muskelglykogen eventuell auch einen solchen Ursprung haben könnte.

XIV.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber die Ausscheidung des Jods im Schweiss.

Von

Stabsarzt Dr. **Kellermann,**
kommandirt zum Institut.

Obwohl schon seit den ältesten Zeiten Schwitzproceduren in der Therapie innerer Krankheiten eine weitestgehende Anwendung gefunden haben, so ist man doch bis auf den heutigen Tag über die eigentliche Wirkungsweise dieser Proceduren, speciell darüber, in wie weit man schädliche Producte durch den Schweiss aus dem Körper zu entfernen vermag, noch recht im Unklaren. Was z. B. die Frage über den Nutzen der bei Nephritis seit langer Zeit üblichen Schwitzproceduren betrifft, so hat man wohl stets die Idee damit verbunden, durch Anregung der Schweisssecretion der kranken Niere einen Theil ihrer Arbeit abzunehmen, sie zu entlasten; aber auf welche Weise dieses geschieht und in welchem Umfange es überhaupt erreichbar ist, darüber war noch bis vor Kurzem wenig oder nichts bekannt. Erst jüngst hat Strauss[1]) sich mit der Beantwortung dieser Fragen beschäftigt. Auch dem Hydrotherapeuten, zu dessen täglichem Brod ja die Verordnung von Schwitzproceduren gehört, sind diese Fragen wie natürlich sehr naheliegend. Um der Sache etwas näher zu kommen, habe ich es mir — angeregt durch meinen verehrten Chef, Herrn Geheimrath Dr. Brieger — angelegen sein lassen, zunächst einige Beobachtungen darüber anzustellen, in welchem Maasse dem Körper einverleibte differente Stoffe durch den Schweiss ausgeschieden werden. Wir wählten zunächst das Jod als ein therapeutisch häufig gebrauchtes Mittel, über dessen Ausscheidung — wie ich bei der Durchsicht der Literatur merkte — auch noch keine Uebereinstimmung der Meinungen besteht.

Was überhaupt sich über diese Frage in der Literatur findet, ist nicht viel. Munk[2]) schreibt, dass sich „Jod mit Leichtigkeit" im Schweisse nach Einverleibung von Jodkalium nachweisen lasse. Neumeister[3]) sagt: Viele heterogene Substanzen, wie Chinin, Jodkalium, Arsen und Quecksilbersalze und eine grosse Reihe anderer Arzneimittel „können zum Theil" in den Schweiss übergehen, Hammarsten[4]): Jod,

---

1) Ueber Nierenentlastung durch Schwitzen. Deutsche medicinische Wochenschr. No. 34 vom 18. August 1904.

2) Artikel „Schweiss" in Eulenburg, Realencyklopädie 1899. 22. S. 197.

3) Lehrbuch der physiologischen Chemie. II. Theil. Jena 1895.

4) Lehrbuch der physiologischen Chemie. 4. Aufl. Wiesbaden 1899.

Arsen, Quecksilberchlorid und Chinin gehen in den Schweiss über, Kobert[1]): Die Ausscheidung des Jods erfolgt wie beim Brom durch alle Drüsensekrete und durch die Respirationsluft, und bei Jaksch[2]) findet sich der Satz: Der Nachweis von Jod im Erbrochenen, im Harne, „allenfalls" im Speichel oder Schweiss wird die Diagnose (bei Jodvergiftung) erhärten. In den Jahresberichten über die Fortschritte der Thierchemie von Maly ist im 22. Band, S. 243 über eine Arbeit von Melchior Gross referirt. Derselbe fand Jod im Schweiss bei einem Asthmakranken, welcher täglich 20 g (?) Jodkalium nahm, aber auch bei einem andern, der nur 0,8 g Jodkalium genommen hatte. Endlich ist vor Kurzem eine Arbeit von Bendix[3]) erschienen, welcher angiebt, dass Jod, Arsen, Salicyl u.s.w. — obwohl sie im Wesentlichen durch die Nieren ausgeschieden werden — ebenfalls leicht in den Schweiss übergehen können. Er konnte sich überzeugen, dass das Jod (als Jodkali und Jodeisensyrup gereicht) „meistens leicht" in den Schweiss übergeht. Trotzdem giebt er aber „individuelle" Unterschiede zu. Bei der inneren Anwendung von Jodoform sah Kniffler[4]) bei „zahlreichen Untersuchungen", dass die Ausscheidung des Jods durch den Harn $^2/_3$ der Gesammtmenge betrug, während Righini in Novara 1860 behauptet hatte, dass die Ausscheidung des Jodoforms durch den Schweiss beträchtlicher sei, als durch den Urin. Stimmen somit wohl alle Beobachter darin überein, dass das Jod in den Schweiss übergehen kann, so scheint doch über die näheren Umstände, wann und in welchem Maasse dieses eintritt, recht wenig bekannt.

Die Patienten, an denen ich meine Beobachtungen anstellte, erhielten Jodnatrium in wechselnder Menge. Von Zeit zu Zeit wurde Schweiss und Urin untersucht. Der Schweiss wurde meistens im Bettschwitzbad (Heissluftbad), zuweilen auch im elektrischen Lichtbad auf Gummiunterlagen aufgefangen, wobei stets hinreichende Mengen gewonnen wurden. Bei den chemischen Untersuchungen war mir Herr Dr. phil. Krause, dem ich dafür zu grossem Danke verflichtet bin, mit Rath und That behülflich. Wir versetzten sowohl Schweiss wie Urin mit Salpetersäure, die salpetrige Säure enthielt, um das Jod aus seinen Verbindungen zu lösen und schüttelten dann mit Chloroform aus, wobei das Auftreten der geringsten Rosafärbung für einen positiven Ausfall der Probe angesprochen wurde.

Es ergaben sich dabei folgende Resultate:

1. E. G., ein 22 Jahre alter Schlosser, leidet an Ischias sin. Er hat vom 11. bis 23. October 1903 12 g Jodnatrium genommen, also täglich ca. 1 g. Am 23. October wurde der Schweiss im elektrischen Lichtbad gesammelt. Jodreaction im Schweiss zweifelhaft, im Urin stark positiv. Nachdem in derselben Weise Jodnatrium weiter gegeben war, wurde am 5. November der Schweiss wieder gesammelt. Patient hatte also bis dahin in 25 Tagen 25 g Jodnatrium genommen. Eine Erhöhung der Tagesdosis konnte nicht vorgenommen werden, da sofort Jodschnupfen auftrat. Die Verordnung war: Sol. Natr. jodat. 10 : 100, täglich 2 Esslöffel. Am 5. November war die Jodreaction sowohl im Urin wie im Schweiss positiv.

2. L., 49 Jahre alter Kaufmann, Lues tertiaria, hat 33 g Jodnatrium genommen (täglich 1,5 g), schwitzt am 2. Februar 1904. Jodreaction im Schweiss negativ, im Urin stark positiv.

3. K., 40 Jahre alter Arbeiter, Polyarthritis chron., nimmt vom 10. Februar 1904 ab Jodnatrium 10 : 300, täglich 3 Esslöffel (1,5 g Jodnatrium); am 15. Februar muss ausgesetzt werden, da sich starker Speichelfluss eingestellt hat. Die Jodreaction

1) Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.

2) Vergiftungen in Nothnagel's spec. Path. u. Ther. Wien 1897.

3) Ueber Wechselbeziehungen zwischen Haut- und Nierenthätigkeit. Deutsche medic. Wochenschr. 1904. No. 7.

4) Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Behring. Leipzig 1893.

war am 12. im Urin stark positiv, im Schweiss negativ, am 13. ebenso, am 15. im Urin schwach positiv, im Schweiss und Speichel negativ, am 16. im Urin, Schweiss und Speichel negativ.

4. Frau P., Cephalalgie, nimmt vom 25. bis 29. Februar 1904 Jodnatrium 10 : 300, also täglich 2 g Jodnatrium. Jodreaction am 29. im Urin stark positiv, im Schweiss negativ.

5. St., Mann, leidet an chronischer Nephritis und Lues (kleine Ulcera an den Tonsillen und Halsdrüsenschwellung), erhält seit dem 25. Mai 1904 Jodnatrium. — Bis zum 15. Juni hat er im Ganzen 60 g genommen (22 Tage), also im Durchschnitt pro die fast 3 g Jodnatrium. Urin und Schweiss wurden auf Jod untersucht: am 28. Mai, 30. Mai, 1. Juni, 3. Juni, 4. Juni, 8. Juni, 13. und 15. Juni, und zwar stets mit demselben Resultat: eine stark positive Jodreaction im Urin, absolut negativ im Schweiss. Der Urin war immer stark eiweisshaltig, gab bei der Kochprobe einen dichten flockigen Niederschlag. — Nach einer 14tägigen Pause erhielt Patient vom 1. Juli ab wieder Solut. natr. jodat. 6,0 : 200,0, dreistündlich einen Esslöffel. Nachdem er auf diese Weise bis zum 6. Juli 12 g Natr. jodat. erhalten, war an diesem Tage sowohl im Urin wie im Schweiss positive Jodreaction, indessen doch im Urin bedeutend stärker als im Schweiss. Die Reaction des Urins war leicht alkalisch. Die Eiweissreaction ergab einen dichten flockigen Niederschlag. — Bis zum 18. Juli wurde die Joddarreichung noch in derselben Weise fortgesetzt, musste dann aber wegen Auftreten einer Acne abgebrochen werden. Patient hatte seit dem 1. Juli im Ganzen 36 g Natr. jodat. genommen. Am 18. war im Urin positive Jodreaction, im Schweiss höchstens eine Andeutung davon; Albumengehalt wie am 6. Juli.

6. Frau W. leidet an einer Parese der Beine. Der Urin ist eiweiss- und zuckerfrei. Vom 12. bis 20. Juni erhält Patientin 20 g Jodnatrium in folgender Form: Solut. natr. jodat. 10,0 : 100,0, dreimal täglich einen Theelöffel. Jodreaction am 20. Juni: im Urin positiv, im Schweiss negativ. — Vom 21. bis 28. Juni erhält sie nochmals 10 g Jodnatrium. Jodreaction am 28. Juni: im Urin positiv, im Schweiss schwach positiv. — Nach weiteren Jodgaben in derselben Weise ist am 2. Juli die Jodreaction sowohl im Urin wie im Schweiss positiv, am 9. Juli im Urin positiv, im Schweiss nur Spuren. Im Ganzen hatte Patientin etwa 40 g Jodnatrium erhalten.

7. Richard M., 38 Jahre alt; Emphysem und Bronchitis, Lues. Patient erhält vom 16. Juni ab: Solut. natr. jodat. 6,0 : 200,0, viermal täglich einen Esslöffel. Am 21. Juni, nachdem er etwa 10 g Jodnatrium genommen, ist die Jodreaction im Urin positiv, im Schweiss negativ. — Am 29. Juni, nachdem er über 20 g genommen, ist die Reaction im Urin wie im Schweiss positiv, jedoch im Urin bedeutend stärker

8. B., Mann; Ischias (1887 Lues). Patient erhält vom 15. Juli ab: Solut. natr. jodat. 6,0 : 200,0, täglich vier Esslöffel, später wegen Jodschnupfens nur drei Esslöffel täglich. Am 25. Juni, nachdem er 18 g Jodnatrium genommen, ist die Reaction im Urin positiv, im Schweiss negativ.

Was zunächst aus diesen Beobachtungen hervorgeht, ist wohl, dass das Jod durchaus nicht immer „mit Leichtigkeit" im Schweiss nachweisbar ist. Während der Urin stets eine mehr weniger stark positive Jodreaction gab, blieb dieselbe in der Mehrzahl der Fälle im Schweiss ganz aus oder war doch, wenn sie auftrat, meist bedeutend schwächer als im Urin. Es lässt sich daraus der Schluss ziehen, dass die Hauptausscheidungsstätte des Jods die Nieren sind, und dass dem Schweisse dabei überhaupt nur eine untergeordnete Rolle zukommt.

Um die näheren Verhältnisse der Jodausscheidung besser übersehen zu können, fasse ich die Resultate der Beobachtungen hier noch einmal in einer kleinen Tabelle zusammen:

Fall	Dauer der Jodzufuhr in Tagen	Tagesdosis in g	Reaction
I	13	1	U + S —
	25	1	U + S +
II	22	1,5	U + S —
III	6	1,5	U + S —
IV	5	2	U + S —
V	22	3	U + S —
	14 Tage Pause		
	6	2	U + S +
	18	2	U + S + (Spuren)
VI	9	1—1,5	U + S —
	17	1—1,5	U + S + (schwach)
	21	1—1,5	U + S +
	28	1—1,5	U + S + (Spuren)
VII	5	1,5—2	U + S —
	14	1,5—2	U + S +
VIII	9	2	U + S —

Bei näherer Betrachtung derjenigen Fälle, in denen überhaupt im Schweiss eine positive Jodreaction gefunden wurde — also der Fälle I, V, VI und VII —, zeigt sich, dass auch in diesen Fällen zunächst nur der Urin die positive Reaction zeigte und erst nach längere Zeit fortgesetzter Jodzufuhr auch der Schweiss. Es scheint demnach, als ob bei kürzer dauernder Jodeinnahme die Ausscheidung durch die Nieren allein besorgt wird, und erst wenn durch öfter wiederholte Dosen eine gewisse Gewöhnung eingetreten ist, scheinen sich die Schweissdrüsen an der Ausscheidung zu betheiligen. — Bei welcher Dosis aber die Grenze liegt, welche Maximalgabe noch die Nieren allein bewältigen, und wann die Schweissdrüsen zu Hülfe gerufen werden, dieses scheint allerdings starken individuellen Schwankungen zu unterliegen; denn während im Fall VI bei einer Tagesdosis von 1—1,5 g schon nach 17 Tagen und im Fall VII bei einer Tagesdosis von 1,5—2 g nach 14 Tagen Jod im Schweiss nachweisbar war, war im Fall II bei einer Tagesdosis von 1,5 g und im Fall V gar bei einer Tagesdosis von 3 g nach 22 Tagen noch keine positive Jodreaction im Schweiss. Welche Ursachen hierfür maassgebend sein mögen, lässt sich nicht entscheiden. Ob im Speciellen die Ausscheidungsverhältnisse bei verschiedenen Krankheiten sich ändern, wäre weiterhin zu untersuchen. Vielleicht nimmt Fall V wegen seiner Nephritis und starken Albuminurie eine Sonderstellung ein.

XV.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ueber postmortale Zuckerbildung in der Leber.

Von

Dr. **A. Hesse,** Bad Kissingen.

Bei Gelegenheit meiner früheren Arbeit über Zuckerbildung aus Eiweiss beim schweren Diabetiker[1]) hatte ich aus dem Studium der Literatur ersehen, dass trotz einer ganzen Reihe experimenteller Arbeiten noch immer keine Einigkeit über die Frage der postmortalen Zuckerbildung in der Leber herrscht. Eine Ermunterung zu neuen einschlägigen Untersuchungen lag auch in dem Umstande, dass neuerdings von Pflüger[2]) und seinen Mitarbeitern eine schärfere Methode der Glykogenbestimmung ausgearbeitet worden ist.

Bekanntlich hatte es sich Seegen[3]) zur Lebensaufgabe gemacht, zu beweisen, dass die Leberzelle im Stande sei, abgesehen von Glykogen auch aus Eiweiss und Fett direct Zucker entstehen zu lassen, ja dass sie denselben sogar vorwiegend aus Eiweiss und Fett bilde. Als eine Hauptstütze dieser Anschauung, an der er noch in seiner letzten Arbeit[4]) festhält, betrachtet Seegen die von ihm erforschten postmortalen Vorgänge. Seegen fand in den meisten seiner Versuche, in denen er Leberbrei allein oder mit verschiedenen Zusätzen geraume Zeit stehen liess, eine Zunahme der reducirenden Substanz, welche die gleichzeitige Abnahme des Glykogens mehr oder weniger beträchtlich übertraf.

Diese Versuche Seegen's sind verschiedentlich nachgeprüft worden; die wichtigsten Arbeiten stammen von Hoffmann und Böhm[5]), Chittenden und Lambert[6]), Girard[7]), Bial[8]), Pick[9]), Butte[10]), Montuori[11]), Cavazzani und Zuntz[12]) und neuerdings von Abderhalden und Rona[13]). Alle diese Forscher kamen gegenüber den Seegen'schen Behauptungen zu einem ablehnenden Stand-

1) Hesse, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1902.
2) Pfüger, Dessen Archiv. Bd. 69 u. 96.
3) Seegen, Die Zuckerbildung im Thierkörper. Berlin 1900.
4) Derselbe, Engelmann's Archiv. 1903. S. 425.
5) Pflüger's Arch. Bd. 23 und Arch f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 8. 1880.
6) Maly's J. f. Th. Ch. Bd. 15. 1885.
7) Pflüger's Arch. Bd. 41. 1887.
8) Pflüger's Arch. Bd. 55. 1893.
9) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33. 1894.
10) Comptes rendus de Biol. T. 46. 1896.
11) Arch. ital. de Biol. 1896 und Maly's J. f. Th. Ch. 1900. S. 450.
12) Engelmann's Archiv. 1898. S. 539.
13) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 41. 1904.

punkt, während J. Weiss[1]) auf Grund seiner im Bunge'schen Laboratorium ausgeführten Versuche zu Resultaten gelangte, welche die Seegen'sche Meinung stützten. Weiss glaubt speciell bewiesen zu haben, dass die Leberzelle aus zugesetzem Fett reducirende Substanz zu bilden im Stande sei, er brachte jedoch die Frage bezüglich zugesetzter Fettsäuren nicht einwandsfrei zur Entscheidung, seine Untersuchung forderte zur Nachprüfung auf.

In meinen eigenen Versuchen, deren Ergebnisse ich mit Rücksicht auf die Actualität des Gegenstandes kurz mittheile, obzwar in jüngster Zeit, seitdem ich dieselben abgeschlossen, mehrere eingehendere einschlägige Untersuchungen veröffentlicht worden sind, wurde die Glykogenbestimmung genau nach Pflüger (l. c.), die des Zuckers nach Seegen durch wiederholtes Ausziehen mit kochendem Wasser und Coliren bis zur Erschöpfung vorgenommen. Jedoch wurden die schliesslich erhaltenen Zuckerlösungen in allen Fällen nach Allihn-Pflüger'scher Methode gravimetrisch bestimmt, und stets wurden Controlbestimmungen ausgeführt.

Die Versuche zerfallen in drei Gruppen. In den ersten Versuchen wurde der Vorgang der Zuckerbildung in der Leber ohne fremde Zusätze geprüft.

Versuch I.

Mittelgrosser Hund (Gewicht $15^3/_4$ kg). Hammerschlag auf den Kopf. Sofortige Entnahme der Leber (Gewicht 630 g). Eine verkleinerte und gewogene Portion der Leber wird sofort auf Glykogen, eine zweite Portion auf Zucker und Gesammtkohlehydrate verarbeitet; zwei weitere Portionen werden erst nach 24stündigem Stehen in Arbeit genommen.

	I	frische Leber	24 Stunden alte Leber
1	Glykogen (verrechnet auf Traubenzucker)	2,160 pCt.	0,201 pCt.
2	Leberzucker	0,733 pCt.	2,654 pCt.
3	Gesammtkohlehydrate	2,802 pCt.	2,837 pCt.
4	Gesammtkohlehydrate durch Addition von 1 und 2	2,893 pCt.	2,855 pCt.

Die Zuckerzunahme entspricht demnach annähernd genau der Glykogenabnahme. Die Annahme einer Zuckerbildung auf Kosten anderer in der Leber vorhandener Substanzen ist überflüssig.

Versuch II.

Hund von $5^3/_4$ kg Gewicht. Behandlung wie in Versuch I. Gewicht der Leber 150 g. Eine Portion der Leber wird sofort auf Glykogen, eine andere auf Zucker verarbeitet; zwei weitere Portionen werden nach Ablauf einer Stunde in Arbeit genommen.

Auch hier entspricht die Zuckerzunahme fast genau der Glykogenabnahme. Es liegt somit auch hier kein Grund vor, nach andern Quellen für die Bildung der reducirenden Substanz zu suchen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 24. 1898.

	II	frische Leber	1 Stunde alte Leber
1	Glykogen berechnet auf Traubenzucker	4,013 pCt.	3,240 pCt.
2	Leberzucker	0,353 pCt.	1,035 pCt.
3	Gesammtkohlehydrate berechnet durch Addition von 1 und 2	4,366 pCt.	4,275 pCt.

In zweiter Reihe stellte ich nach Vorgang von Weiss Versuche mit Zusatz von Palmitinsäure an, indem ich mich auch im Uebrigen an seine Versuchsanordnung hielt.

Versuch III.

Einem Kaninchen wird das Blut aus der Carotis entzogen und dann sofort die Leber herausgenommen. Zwei Gläser mit Vorrichtung zur Luftdurchleitung werden mit je einem Gemisch von 20 g Leberbrei und 20 cc defibrinirten Blutes beschickt. Zu dem einen Gemisch werden 2 g chemisch reine Palmitinsäure (Kahlbaum) hinzugefügt; dann werden beide Gläser während 5 Stunden in ein Wasserbad von Körpertemperatur gebracht, und während der ganzen Zeit wird Luft durchgeleitet.

	III	Gesammtkohlehydrate berechnet auf Traubenzucker	Leberzucker
1	20 g Leber + 20 cc Blut	893,7 mg	540,8 mg
2	20 g Leber + 20 cc Blut + 2 g Palmitinsäure	992,4 mg	540,8 mg

Bei diesem Versuch im Palmitinsäure-Gemisch würde sich also eine Zunahme der reducirenden Substanz um 98 mg oder 11,1 pCt. ergeben.

Versuch IV.

Kaninchen. Versuchsanordnung wie in Versuch III.

	IV	Gesammtkohlehydrate berechnet auf Traubenzucker	Leberzucker
1	18 g Leber + 18 cc Blut	919,8 mg	nicht bestimmt
2	18 g Leber + 18 cc Blut + 2 g Palmitinsäure	967,0 mg	

Auch aus Versuch IV liesse sich somit eine Zunahme der reducirenden Substanz um 47 mg oder 5,8 pCt. ableiten.

Versuch V.

Kaninchen. Versuchsanordnung wie bei Versuch III.

In diesem dritten Versuch wurde im Palmitinsäure-Gemisch etwas weniger an reducirender Substanz gefunden, der Versuch spricht also nicht im gleichen Sinne wie die beiden vorhergehenden. Dieser Umstand, zusammen mit der Geringfügig-

keit der Differenzen in allen drei Versuchen dürfte doch wohl zu der Annahme berechtigen, dass die Zunahmen der reducirenden Substanz in Versuch III und IV als innerhalb der Fehlergrenzen liegend anzusehen sind. Keinesfalls sind die Versuchsergebnisse einwandsfrei als Beweis für die Bildung von reducirender Substanz aus der hinzugefügten Fettsäure verwerthbar. Ich muss mich somit Abderhalden's und Rona's Schlussfolgerungen anschliessen.

	V	Gesammtkohlehydrate berechnet auf Traubenzucker	Leberzucker
1	17 g Leber + 17 cc Blut	722,0 mg	nicht bestimmt
2	17 g Leber + 17 cc Blut + 2 g Palmitinsäure	710,6 mg	nicht bestimmt

Ich habe endlich noch über einige Versuche mit Zusatz von Glycerin zu berichten.

Versuch VI.

Hund von 8 kg Gewicht. Blutentnahme aus der Carotis. Herausnehmen der Leber, die 420 g wiegt. Weitere Versuchsanordnung wie in Versuch III.

	VI	Gesammtkohlehydrate berechnet auf Traubenzucker	Leberzucker
1	50 g Leber + 50 cc Blut	922,3 mg	746,6 mg
2	50 g Leber + 50 cc Blut + 20 g Glycerin	988,6 mg	784,1 mg

Dies würde zahlenmässig eine Zunahme der reducirenden Substanz im Glycerin-Gemisch um 7,2 pCt. bedeuten.

Versuch VII.

Kaninchen. Versuchsanordnung wie in Versuch III.

	VII	Gesammtkohlehydrate berechnet auf Traubenzucker	Leberzucker
1	18 g Leber + 18 cc Blut	919,8 mg	nicht bestimmt
2	18 g Leber + 18 cc Blut + 5 g Glycerin.	921,9 mg	

Somit keine Zunahme der reducirenden Substanzen.

Dem einen Glycerin-Versuch mit (geringer!) Vermehrung der reducirenden Substanz steht ein zweiter gegenüber, dem dieselbe fehlt. Es ist deswegen auch hier die Differenz als innerhalb der Versuchsfehlergrenzen liegende anzusehen, und es besteht kein Grund zur Annahme, dass hinzugefügtes Glycerin durch die specifische Thätigkeit der Leberzelle in reducirende Substanz umgewandelt wird. Schon Cavazzani und Zuntz theilen l. c. das gleiche Ergebniss mit.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

XVI.

Aus der k. k. III. medic. Universitäts-Klinik in Wien und dem thierphysiologischen Laboratorium der landwirthschaftlichen Hochschule in Berlin.

Untersuchungen über die Blutcirculation beim Menschen.

Von

Prof. Dr. **A. Loewy** und Dr. phil. et med. **H. v. Schrötter**
in Berlin. in Wien.

(Hierzu Tafel XV—XVII und 5 Curven und 10 Figuren im Text.)

A. Allgemeine Ueberlegungen.

Zu denjenigen physiologischen Vorgängen, die bisher am wenigsten einer directen Untersuchung am Menschen unterzogen worden sind, weil sie ihr nur schwer zugänglich waren, gehören die am Circulationsapparat sich abspielenden. Das ist um so bedauerlicher, als gerade diese eine grosse pathologische und klinische Wichtigkeit haben.

Was wir von der Blutcirculation des Menschen wissen, ist sehr wenig, und auch dieses Wissen ist nicht ganz einwandfrei, da es mit anfechtbaren Methoden festgestellt ist. Hierher gehört insbesondere die Lehre vom Blutdruck beim Menschen. — Die Vorstellungen, die wir über die Mehrzahl der am Blutkreislauf betheiligten Factoren besitzen, haben wir uns auf Grund der Erfahrungen gebildet, die der Thierversuch uns geliefert hat, so die Vorstellung über die Geschwindigkeit des Blutumlaufes, über die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes in den Capillaren, über das Herzschlagvolumen, über die Spannung der Blutgase.

Aber ein Analogieschluss von den Befunden am Thiere auf das Verhalten beim Menschen hat etwas Unsicheres, denn es hat sich auf nicht wenigen Gebieten gezeigt, dass gleichen Zwecken dienende physiologische Vorgänge bei verschiedenen Thierklassen nicht in gleicher Weise ablaufen.

Der Versuch, die Circulationsverhältnisse beim Menschen am Menschen selbst zu untersuchen, ist deshalb jedenfalls nicht unberechtigt, und man ist heute auch in der Lage, eine ganze Reihe wichtiger, die Blutcirculation betreffender Factoren einer Feststellung am Menschen zu unterziehen, wenn man in geeigneter Weise die Fortschritte in den klinischen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der Lungen und die der physiologischen Methodik, betreffend die Ermittelung der Dissociationsspannung des Oxyhämoglobins des Menschen, sich zu Nutze macht und in geeigneter Weise combinirt.

Was die klinische Untersuchungsmethode betrifft, deren wir uns bedienen wollen, so soll diese uns die Möglichkeit geben, die Spannung der Gase des Venenblutes beim Menschen zu ermitteln. Kennen wir diese, so können wir sie als Grundlage benutzen, um die procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes in den Capillaren, die Dauer eines Blutumlaufes, das Herzschlagvolumen u. A. festzustellen.

Das hierzu nothwendige Verfahren ist an die Einführung von Kathetern in die tieferen Luftwege geknüpft, dessen Ausführung beim Menschen durch die Technik der Bronchoskopie wesentlich gefördert worden ist.

Man kann einen Tamponkatheter in einen Bronchus zweiter, auch dritter Ordnung einführen, die Tiefe des Sitzes durch das Auge controlliren, kann dann den von diesem versorgten Lungentheil absperren und mit Hilfe geeigneter Einrichtungen eine Probe der in ihm enthaltenen Luft zur Analyse entnehmen. Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt dieser Luft geben uns unter Bedingungen, die weiterhin ausführlich besprochen werden sollen, einen Maassstab für die Spannung dieser Gase im venösen Blute.

Andererseits können wir aus der Zusammensetzung der Exspirationsluft und Kenntniss der Athemtiefe die Zusammensetzung der Luft in den offenen, respirirenden, Lungenalveolen berechnen. Diese steht in Ausgleich mit den Gasen des arteriellen Blutes und giebt uns deren Spannung an.

Nun entspricht einer bestimmten Spannung der Blutgase ein bestimmter Gehalt des Blutes an ihnen. Ist die Beziehung zwischen Spannung und Menge der Gase des Blutes, in unserem Falle also des menschlichen Blutes, experimentell ermittelt, so weiss man, welche Sauerstoff- und Kohlensäuremenge im arteriellen und im venösen Blute enthalten ist. Man weiss also auch, wieviel Sauerstoff von 100 Blut in den Capillaren an die Gewebe abgegeben, wieviel Kohlensäure von ihm aufgenommen ist.

Stellt man nun zu gleicher Zeit durch einen Respirationsversuch fest, wieviel Sauerstoff pro Minute überhaupt verbraucht ist, wieviel Kohlensäure gebildet, so lässt sich durch eine einfache Proportion berechnen, wieviel Blut in der Minute die Capillaren passiren musste, um diese Sauerstoff- bezw. Kohlensäuremenge abzugeben bezw. aufzunehmen.

Aus dem Körpergewicht können wir auf die im Körper vorhandene Blutmasse schliessen. Wenn wir wissen, wieviel Blut pro Minute im Körper umlief, so wissen wir auch, wieviel Zeit erforderlich war, damit die im Körper vorhandene Blutmenge einen Umlauf machte, kennen also auch die sog. Umlaufgeschwindigkeit des Blutes. Und wenn wir die in dieser Zeit erfolgte Zahl der Pulse in Rechnung ziehen, so haben wir weiter Kenntniss von der Blutmenge, die jede einzelne Systole auswarf, also von dem sog. Herzschlagvolumen.

Könnten wir endlich exact den Blutdruck in den grossen Arterien feststellen, so würden wir die Mittel haben, die Grösse der Herzarbeit zu berechnen.

B. Historisches.

Die vorstehend mitgetheilten Ueberlegungen sind in ihren einzelnen Theilen nicht neu und originell. Neu ist nur ihre Combination zu einem einheitlichen Ganzen und der Versuch, mit ihrer Hilfe Fragen am Menschen zu studiren, die bisher allein dem Thierversuche vorbehalten waren.

Die Messung der Blutgasspannungen im venösen Blute mit Hilfe eines in die Bronchien eingeführten Tamponkatheters ist vor langer Zeit schon im Pflüger'schen Laboratorium ausgeführt worden. Wolffberg[1]) fand dabei in Versuchen am Hunde, dass der Ausgleich zwischen den Gasspannungen in der abgesperrten Lungenluft und den des venösen Blutes, das den versperrten Lungentheil passirte, in wenigen Minuten geschah, und dass der mittlere Maximalwerth der O_2-Spannung des Venenblutes 27,4 mm Hg = 3,6 pCt. Sauerstoff betrug.

Die Bestimmung des Blutumlaufes und des Herzschlagvolumens durch Combination eines Respirationsversuches mit einer Bestimmung der Blutgase im arteriellen und venösen Blute ist zuerst am Hunde von Gréhant und Quinquaud[2]) unternommen worden, dann wurde sie in sehr ausgedehntem Maasse von Zuntz und Hagemann[3]) verwerthet in ihren bekannten Versuchen am Pferde[3]).

Die Versuche am Thiere bieten den Vortheil und jedenfalls eine grössere Sicherheit darin, dass man an den einer grossen Arterie und dem rechten Herzen entnommenen Blutproben die in ihnen enthaltenen Sauerstoff- und Kohlensäuremengen direct feststellen kann. Wir konnten, wie erwähnt, nur die Spannungen direct bestimmen, mussten in besonderen Versuchen in vitro am Aderlassblut der untersuchten Individuen die den gefundenen Spannungen entsprechenden Gasmengen ermitteln und konnten nun erst die Umlaufgeschwindigkeit berechnen.

Die Beziehungen zwischen Spannung und Menge der Blutgase, speciell des Blutsauerstoffes, haben sich nach den Untersuchungen der letzten Zeit, auf die in einem späteren Abschnitte ausführlich eingegangen werden wird, als so complicirt erwiesen, dass die Umrechnung von Spannung auf Menge eine gewisse Unsicherheit mit sich bringt.

C. Methodik.

Was die methodologische Seite unseres, in der Einleitung skizzirten Untersuchungsganges anlangt, so bedarf zunächst der Katheterismus der Luftwege, bezw. die Entnahme von Luft aus bestimmten abgesperrten Lungenbezirken der besonderen Besprechung. An zweiter Stelle werden dann jene Maassnahmen und Apparate zu erörtern sein,

1) Wolffberg, Pflüger's Archiv. Bd. IV. S. 465 und Bd. VI. S. 23.

2) Gréhant et Quinquaud, Compt. rend. de la soc. de biol. 1886. p. 159.

3) Zuntz und Hagemann, Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. Landwirthsch. Jahrb. Bd. 27. Supplem.-Bd. III. 1898.

durch welche die Beziehungen zwischen den gefundenen Gasspannungen und den ihnen zukommenden Gasmengen im Blute ermittelt wurden.

Was den ersten Theil der Methodik anlangt, so stellt die schematische Skizze Fig. 1 die wesentlichsten Behelfe unserer Ausrüstung dar, man erkennt den in die Luftwege eingeführten Katheter, der durch ein Mundstück durchgeführt ist. Das Hauptrohr ist mit der Aspirationsspritze und weiter mit dem Gassammelrohre und dem entsprechenden Saugapparat verbunden. Es ist durch das Mundstück durchgeführt, welches die Athmungsventile trägt und die Exspirationsluft behufs Messung einem Gasometer zuführt. Das zweite Katheterrohr ist mit einem Gebläse armirt; es dient zur Aufblasung eines, am unteren Ende des

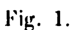
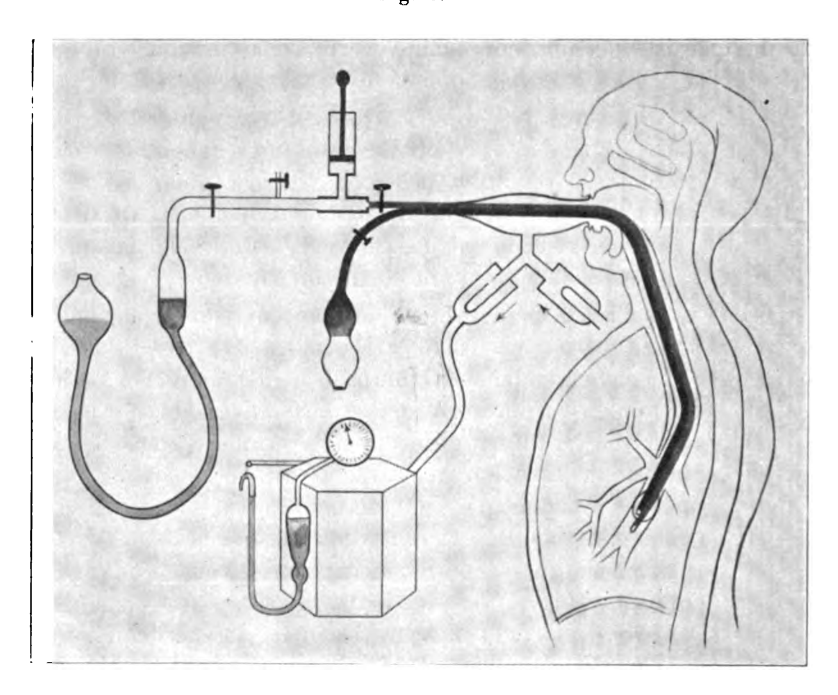


Fig. 1.



Katheters angebrachten Kautschukballons, der den Zweck hat, das betreffende Lungengebiet luftdicht gegen den übrigen Bronchialbaum abzuschliessen.

Der Katheterismus, d. h. die Einführung biegsamer Katheter in die grossen Luftwege, bereitet, wenn die Patienten einigermaassen vorgeübt sind, namentlich bei Anwendung von Cocain keine Schwierigkeiten. Unter Leitung des Kehlkopfspiegels wird dieses Verfahren ja auch bereits seit langer Zeit zur Behebung von Stenosen in den tiefen Luftwegen, sei es vom Munde aus (L. v. Schrötter, C. Gerhardt) oder von einer Tracheotomieöffnung aus geübt. L. v. Schrötter und Pieniażek hatten aber auch bereits Versuche unternommen, die tiefen Luftwege durch Einführung von Röhren von der Trachealfistelöffnung aus einer direkten Besichtigung zugänglich zu machen.

Für unsere Zwecke kam es darauf an, grössere Tiefen zu erreichen und eine präcise Einstellung des Instrumentes in bestimmte Bronchialabschnitte möglich zu machen. Auch diese Forderung konnte auf keine Schwierigkeiten stossen, da wir ja heute dank der zuerst von G. Killian systematisch ausgebildeten Bronchoskopie mit der Einführung von Instrumenten in die tiefen Luftwege vertraut sind. Wir besitzen in der Bronchoskopie ein Mittel, uns durch Einführung gerader Röhren vom Kehlkopfe sowie von der Tracheotomieöffnung aus einen klaren Einblick über die nicht immer ganz constante Verzweigung der Bronchien zu verschaffen, die Abstände der Abgangswinkel von der Mundöffnung bezw. der trachealen Fistelöffnung genau festzustellen oder auch die Einführung von Kathetern durch die Bronchoskopröhren hindurch zu bewerkstelligen, um den Katheter nach Entfernung des Leitrohres im Bronchialbaume zu belassen.

Was die rein technische Seite der Einführung gerader Röhren in die Luftwege anlangt, so ist hier nicht der Ort, darauf näher einzugehen, um so weniger als diese Untersuchungsweise heute bereits zum Inventar der klinischen Untersuchungsmethoden gehört. Hier sei nur erwähnt, dass die Einführung gerader Röhren dadurch bewerkstelligt wird, dass der Kehlkopf und die Luftröhre vorerst mit 10—20 proc. Lösungen cocainisirt werden; dann muss ein gerader Weg für die Einführung des Rohres hergestellt werden, indem die Zunge mittelst eines langen, sogenannten Kirstein'schen Spatels durch Druck am Zungengrunde stark nach vorn gezogen und der Kopf des Kranken, sei es in liegender oder sitzender Stellung, nach rückwärts überstreckt wird; die Einführung des Rohres bereitet dann, namentlich wenn nicht gut entwickelte Schneidezähne, sehr fleischige Zunge oder starke Lordose der Halswirbelsäule bestehen, keinerlei Schwierigkeiten. Aber auch bei bestehenden Hindernissen kann die Untersuchung unter entsprechenden Maassnahmen durchgeführt werden.

Die Beleuchtung geschieht mittelst Reflectors und Stirnlampe oder mit dem Casper'schen Panelectroskop. Für uns ist es von Interesse, ausführlicher auf unsere specielle Methode bezw. auf die Wahl der Katheter einzugehen. Als unsere Versuche begannen, standen wir zunächst unter dem Eindrucke, dass es nothwendig sein würde, in möglichst grosse Tiefen, eventuell in Bronchien 3. Ordnung vorzudringen und diese abzusperren, um ohne Ausschaltung grösserer Bezirke und dadurch etwa sich ergebende Störungen (Einfluss auf die Arterialisirung des Gesammtblutes) rasch zu einem Ausgleiche der Spannungen im abgeschlossenen Lungenbezirke zu gelangen. Dieses Postulat forderte die Anwendung sehr feiner Katheter, bezüglich welcher wegen Gefahr eventueller Läsionen zunächst weiches, flexibles Material in Betracht kam. Wir liessen daher Instrumente anfertigen, die aus Röhren von den Dimensionen zusammengesetzt waren, wie sie für den Ureterenkatheterismus verwendet werden. Wir gelangten aber zur Ueberzeugung, dass es nicht nothwendig sei, so kleine Bezirke abzusperren, bezw. in so enge Bronchien vorzudringen, da auch die Absperrung grösserer Bezirke, wie wir noch ausführlich zeigen werden, keinen störenderen Einfluss auf die Athmungs- und Circulationsverhältnisse ausübt. Es zeigte sich, dass weder nach

dieser Richtung noch auch bezüglich der Geschwindigkeit des Ausgleiches der Spannungen die Grösse des abgesperrten Bezirkes von Einfluss war. Wir konnten daher dickere Katheter verwenden, wie sie für die Stenosenbehandlung der Bronchien gebräuchlich sind, und statteten dieselben mit feineren Röhrchen zur Aufblasung des am Ende des Katheters angebrachten Tampons aus. Wie sich jedoch bald ergab, bringt die Verwendung elastischer Katheter so viele Unannehmlichkeiten in technischer Richtung mit sich, dass wir schliesslich zur Anwendung von Metallkathetern griffen, über welche uns ja auch schon anderweitige Erfahrungen zu Gebote standen. Aber gerade durch die anfängliche Anwendung biegsamer, englischer Katheter lernten wir mehrere Fehlerquellen kennen. die eben vermieden werden müssen, um die Versuche einwandfrei durchzuführen und das ganze Verfahren mit Sicherheit zu beherrschen.

Zu Beginn unserer Versuche gingen wir in der Weise vor, dass wir den Patienten cocainisirten, das Bronchoskoprohr bis an die gewünschte Stelle einführten und durch dieses hindurch den Katheter in den betreffenden Bronchus einführten. Hierauf wurde das Bronchoskoprohr herausgezogen, der Katheter belassen, mit dem Mundstücke, der Spritze und dem Sammelrohre armirt und das Ganze befestigt. Schon beim Herausziehen des Rohres war es nur schwer zu vermeiden, dass der Katheter durch Reibung an der Wandung des Rohres, durch unwillkürlich sich ergebende Bewegungen bei der Extraction nicht verrückt oder gar etwas herausgezogen wurde. Nur mit grosser Vorsicht war es zu erreichen, dass der Katheter in der That in jener Lage verblieb, welche man ursprünglich gewollt hatte. Weiter gebrauchte man mehr Cocain und verlor auf diese Weise Zeit, indem die spätere Armirung des Katheters mit den der Entnahme der Gasprobe dienenden Theilen neuerliche Störungen setzte. — Der flexible, englische Katheter wird immer weicher, ändert seine Krümmung im Kehlkopfe, wird beim Durchziehen durch das noch zu beschreibende Mundstück gezerrt etc., kurz eine Fülle von Umständen, auf welche man Bedacht nehmen muss. Dadurch dass der englische Katheter rasch weicher wird, pflanzt sich auch ein behufs Correctur seiner Stellung ausgeführter Druck nicht gleichmässig nach abwärts fort, das Instrument krümmt sich vielmehr, wie dies auch spontan während eines länger dauernden Versuches eintritt. Der Katheter geht nicht gradlinig durch die Lichtung der Luftröhre, sondern in Bogen, erzeugt damit stärkere Wirbel des Luftstromes und eine relativ grössere Stauung bezw. Stenosirung als der gradlinige, von oben nach abwärts die Lichtung durchschneidende Metallkatheter. Damit hängt es auch zusammen, dass eher Schleimblasen zwischen dem weichen Katheter und der Wandung hängen bleiben, dass derselbe bei Hustenstössen ungleich leichter aus seiner Stellung gebracht wird, als ein starres, von oben unter gleichmässigem Drucke gehaltenes Rohr. Hierzu kommt, dass sich das Verhältniss von Dicke des Katheters und Lichtung beim Silberkatheter günstiger gestaltet, der Reibungswiderstand der Luft für die Extraction des Gases bei letzterem ein geringerer ist etc.; die Befestigung der beiden Röhren zu einem Ganzen gestaltet sich einfacher wie bei Verwendung englischer Katheter, die nicht zu einem soliden Instrument verlöthet

werden können. Auch die luftdichte Armirung mit dem aufblasbaren Kautschukballon ist schwieriger herzustellen als bei der Bindung des Kautschukröhrchens auf das feste Metallrohr.

Ein solider Katheter hat also unstreitig Vorzüge. Aber auch die Einführung desselben haben wir in der Folgezeit vereinfacht, indem wir die bronchoskopische Besichtigung und die zwecks Vornahme des Versuches nothwendige Einführung des Katheters zeitlich von einander trennten. Wir gingen nämlich in der Folgezeit so vor, dass wir uns zunächst durch die Bronchoskopie — und darin liegt der Hauptwerth dieser Untersuchungsmethode für unser specielles Verfahren — ein genaues Bild der Verzweigung der Bronchien verschafften, die Distanzen von der Mundöffnung bezw. der trachealen Fistel genau feststellten, so dass dann für den eigentlichen Versuch nur mehr die Einführung des Katheters nach vorhergegangener Cocainisirung in die gewünschte Tiefe nothwendig war. Am einfachsten geht die Sache natürlich, wenn Patient tracheotomirt ist, dann entfällt auch der das Schlingen des Kranken hindernde Katheter und die dadurch bedingten Störungen.

Abgesehen davon, dass die Abgänge der Verzweigungswinkel der Bronchien von der Zahnreihe oder der Tracheotomieöffnung naturgemäss verschieden sein müssen, schwanken auch die Abgänge der Bronchien 2. Ordnung vom Hauptbronchus bei einzelnen Individuen nicht unerheblich. Sind die Verhältnisse für einen Kranken einmal festgestellt, so bereitet dann die freie Einführung des Katheters in die gewünschte Tiefe keine Schwierigkeiten, um so weniger als für diese Untersuchungen ja ausschlieslich die Verzweigung des rechten Hauptbronchus in Betracht kommt. Dieser bildet ja im Gegensatze zu dem linken Hauptbronchus eine nahezu gerade Fortsetzung der Trachea, so dass man auch ohne weitere Vorübung selbst vom Kehlkopfe her unschwer mit einem Metallkatheter in den rechten Hauptbronchus hinabgelangt. Der linke Bronchus kommt wegen seines spitzeren Abgangwinkels für physiologische Untersuchungen im menschlichen Bronchialbaume nicht in Betracht.

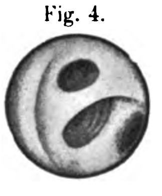
Nochmals sei betont: der Metallkatheter reizt den Kranken nicht, seine Einführung bedingt bei entsprechender Technik keine Gefahren; wir legen daher Gewicht darauf, hier ein Radiogramm (am Schlusse der Arbeit), Fig. 2, Tafel XV, wiederzugeben, welches den silbernen Metallkatheter im rechten Hauptbronchus zeigt, nachdem derselbe vom Munde her durch den Kehlkopf eingeführt wurde. Die Photographie ist von rückwärts aufgenommen und so schön gelungen, dass sogar das Fenster des Katheters deutlich zum Ausdruck kommt. Der Katheter wird unter nur mässiger Krümmung in den Bronchialbaum eingeführt, und nachdem er in die gewünschte Tiefe gebracht ist, zweckmässig befestigt, sowie der Bequemlichkeit des Kranken entsprechend abgebogen. Wir werden noch am Schlusse in Kürze den Vorgang zusammenfassen.

Fig. 3, Tafel XVI (am Ende der Arbeit) zeigt die Versuchsperson mit dem ganzen zur Durchführung einer vollen Untersuchung nothwendigen Apparat ausgerüstet. —

Es erübrigt auf die Vorgänge aufmerksam zu machen, welche störend für die Versuche werden und Fehler bedingen können. Solche

Umstände können insbesondere dann eintreten, wenn die Patienten zum ersten Male zur Untersuchung kommen, wenn zur Zeit gerade stärkere Hyperämie der trachealen Schleimhaut oder katarrhalische Erscheinungen bestehen oder grössere Reizbarkeit der Schleimhäute. Nichtsdestoweniger kann aber auch der ganze Vorgang an Neulingen durchgeführt werden und gleich bei der ersten Untersuchung zu befriedigenden Resultaten führen. Ein Moment, welches den Versuch zu stören geeignet ist, liegt zunächst in der Ansammlung von Schleim um den eingeführten Katheter, ferner können Hustenstösse, die beim Nachlassen der Anästhesie in späteren Stadien des Versuches, bei anfangs vollkommener Ruhe, eintreten, hinderlich werden. Wie schon oben bemerkt, machen sich diese Umstände besonders bei Anwendung eines weichen Katheters geltend. Der Schleim kann nicht nur die Lichtung des Katheters selbst verlegen, sondern sich auch oberhalb des abgesperrten Bezirkes ansammeln und dadurch die Ventilation an der Bifurcation behindern und zu Dyspnoe und Cyanose, namentlich bei länger dauernden Versuchen Veranlassung geben. Der Patient athmet jetzt unruhiger, es werden Hustenbewegungen ausgelöst, durch welche der Katheter aus seiner Lage gebracht und nach oben verschoben wird, sodass nun vielleicht an Stelle nur eines Unterlappens ein Unter- und Mittellappen abgesperrt wird. Dabei mag der Verschluss,

Fig. 4.



2 fach.

vielleicht gerade durch Mitwirkung von Schleimlamellen, noch ein luftdichter sein, aber die Spritze aspirirt jetzt nicht nur Luft, beispielsweise aus dem Unterlappen, sondern auch aus dem zuvor nicht abgesperrt gewesenen Unter- und Mittellappen. Hierzu sind nicht einmal stärkere Verschiebungen nothwendig: Wenn man die Art der Verzweigung der Bronchien betrachtet, wie sie beispielsweise bei der Patientin Schie ... (cfr. General-Tabelle Vers. 4, 20 u. 21) besteht — die Fig. 4 stellt das bronchoskopische Bild in zwei aufeinander folgenden Höhen bei zweifacher Vergrösserung (8 mm Rohr) dar — so kann man sehen, dass nur geringe Stellungsänderungen des Katheters leicht zu Fehlerquellen Veranlassung geben können. Die Distanz des Spornes des Oberlappenbronchus von der Tracheotomiewunde beträgt hier 13 cm, der rundliche Abgang für den Mittellappenbronchus 14 cm und der Theilungsfirst für die Unterlappenbronchien 15,5 cm. Nehmen wir nun an, der Katheter wäre ursprünglich in einen dieser letztgenannten Bronchien eingeführt gewesen und hätte denselben verschlossen, so genügt eine Verschiebung um 1—2 cm, damit nun auch Luft von dem bisher noch ventilirten Mittellappenbronchus angesaugt wird und der Ausgleich der Spannungen demgemäss eine auffallende Veränderung ergiebt. — Oder aber, und dies

zeigte sich namentlich bei den Versuchen mit Absperrung des rechten Hauptbronchus — die überhaupt exact nur mit einem Metallkatheter durchgeführt werden konnten —: der Tampon verschliesst denselben zunächst, schaltet also auch noch den Oberlappenbronchus aus und befindet sich demgemäss sehr nahe der Bifurcation der Luftröhre. Alles geht gut; eine geringe Stellungsänderung des Katheters — und der Tampon stenosirt nun auch beträchtlich die Bifurcation selbst und behindert oder hebt damit auch die Luftzufuhr zum linken Hauptbronchus auf. Umgekehrt kann durch Heben des äusseren Katheterendes aus einer Absperrung des Hauptbronchus eine solche des Unterlappenbronchus werden, auch können Irrthümer durch excentrische Expansion, längliche Ausbuchtung des Ballons, unterlaufen. Eine Stellungsveränderung des Katheters oder Schleimbildung können aber auch dazu Veranlassung geben, dass die Ansaugung von Luft, die ursprünglich ganz leicht ging, nicht mehr möglich ist, indem das oder die Fenster des Katheters an die Bronchialwand angepresst wurden, so dass selbst bei starkem Zuge an der Spritze keine Luft zu extrahiren ist. Dieser Umstand kann auch eintreten, wenn der Katheter eine periphere Oeffnung besitzt.

Ferner kann der Tampon im Beginne nur zum Theile, also unvollkommen geschlossen haben; trotzdem erhält man Werthe, die für einen sicheren Abschluss sprechen würden, indem mehrere, hinter einander entnommene Proben ein gleichmässiges Herabgehen der Sauerstoff-, ein Ansteigen der Kohlensäurespannung anzeigen. Aber trotzdem war der Verschluss kein vollkommener, wofür auch die Langsamkeit des Vorganges nach den erhaltenen Tensionswerthen spricht. Der Katheter allein, sowie die nur theilweise Aufblasung des Tampons bewirken nämlich schon ein so wesentliches Stromhinderniss und häufig bereits einen derartigen Verschluss, dass die Ventilation beträchtlich behindert wird, ohne dass vollständiger Abschluss bestände. Solche (missglückte) Versuche sind im Texte nicht weiter verwerthet worden, wiewohl gerade sie lehrreich waren, indem sie zeigen, wie bei relativem Abschlusse leicht Täuschungen möglich sind. Andrerseits kann es vorkommen, dass ein Tampon anfangs nicht schloss, dass aber dann ein voller Verschluss durch Schleimbildung bewirkt wird. Man findet dann wohl den tiefen, der venösen Sauerstoffspannung entsprechenden Tensionswerth, jedoch zu spät.

Es versteht sich, dass es nicht angeht, Stellungscorrecturen vorzunehmen oder den Ballon wiederholt aufzublasen, wenn man vielleicht glaubt, dass kein voller Verschluss erreicht ist; höchstens darf der im übrigen fixirte und mit einem gewissen Drucke nach abwärts gehaltene Metallkatheter etwas geneigt werden, um ein etwa der Wand anliegendes Fenster von dieser zu befreien. Für kleinere Bronchien wird man einen dünneren, unten offenen, für grössere Bronchien einen dickeren Katheter mit seitlichen Fenstern verwenden. Zeigt sich gleich nach Einführung des Katheters Schleimrasseln, so nimmt man das Instrument am besten wieder heraus, lässt den Patienten husten, cocaïnisirt nochmals und hat dann meist Ruhe. Man muss von vornherein sicher sein, dass der Tampon nach einmaligem Aufblasen gut schliesst, und in diesem Sinne ist es interessant und ein werthvoller Behelf für den Untersucher, dass

der Patient trotz Cocaïnisirung meist deutlich die Absperrung, beziehungsweise das volle Anliegen des Tampons fühlt. Ja, der intelligente Kranke F. Z. (Zimm ......) gab stets zu erkennen, ob der Verschluss der Lunge, die Aufblasung des Tampons, genügend oder unvollständig sei. Des Ferneren mag in diesem Zusammenhange noch erwähnt werden, dass die Patienten auch angeben, das Heraussaugen von Luft (im Thorax) zu empfinden. — Stets wird der Abschluss grösserer Gebiete, namentlich eines Hauptbronchus mit aller Deutlichkeit wahrgenommen, wenn auch gleich darauf die Ventilation der Lunge meist zu der vor der Absperrung innegehaltenen Grösse zurückkehrt. Ob der Verschluss in diesem Falle gelungen ist, davon kann man sich übrigens auch sehr schön durch das Zurückbleiben der rechten Brusthälfte bei der Respiration sowie durch das Fehlen des vesiculären Athemgeräusches daselbst überzeugen.

Aus vorstehenden Andeutungen geht hervor, dass für eine gute Fixirung des Instrumentes gesorgt werden muss, Binden des Katheters ist nicht ausreichend, die auf Mund oder Hals gestützte Hand eines geübten Gehülfen erweist sich am sichersten. Ist das Instrument nicht ordentlich befestigt, so kann es schon bei geringen Bewegungen des Kranken reizend wirken.

Es ist noch die Frage zu berühren, ob man die Luft im abgesperrten Bezirke, durch Bewegen des Stempels der Spritze, von oben her mischen solle oder nicht, um dieser Art den Gasaustausch zu beschleunigen. Nach unseren zahlreichen Erfahrungen ist dies nicht nothwendig, indem wir bei gelungenem Abschlusse auch ohne künstliche Mischung das Absteigen der Sauerstoffspannung bei Anwendung der Spritze nicht rascher erfolgen sahen als ohne diese. Es ist ja auch zu bedenken, dass insbesondere bei Anwendung eines weiteren Metallkatheters, die durch die Bewegungen des Thorax bedingten, auch im abgesperrten Bezirke bestehenden Druckschwankungen für eine hinreichende Mischung der Luft sorgen. Jedenfalls erscheint es nicht zweckmässig, brüske Bewegungen mit dem Stempel der Spritze auszuführen, da hierdurch, trotz compensatorischen Ausgleiches der übrigen Lunge, doch momentane Saugwirkungen auf die Gase des in den Capillaren kreisenden Blutes ausgeübt werden und damit eine künstliche Störung in den natürlichen Gang der Ausgleichsvorgänge gebracht werden könnte.

Noch mag schliesslich daran erinnert werden, dass wir zur Ausführung unserer Versuche Anästhesie, bezw. Cocaïn, benöthigten. Dadurch wird ein Factor eingeschaltet, der bezüglich sowohl der Respiration wie der Circulation in Betracht kommen könnte, denn (cfr. u. a. Schmiedeberg[1]) es ist nach Anwendung dieses Mittels bei Versuchsthieren Beschleunigung der Respiration und der Pulsfrequenz, sowie eine Steigerung des Blutdruckes festgestellt, welch' letztere wohl mit einer Lähmung der peripheren Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern zusammenhängt. Ein etwa hieraus resultirender Einfluss auf die Circulation wird aber andrerseits bei Anwendung des Mittels insofern ausgeglichen, als durch den Wegfall der sensiblen Reize, die sonst durch Einführung von Instrumenten im Bron-

1) Grundriss der Pharmakologie. 1902. S. 115.



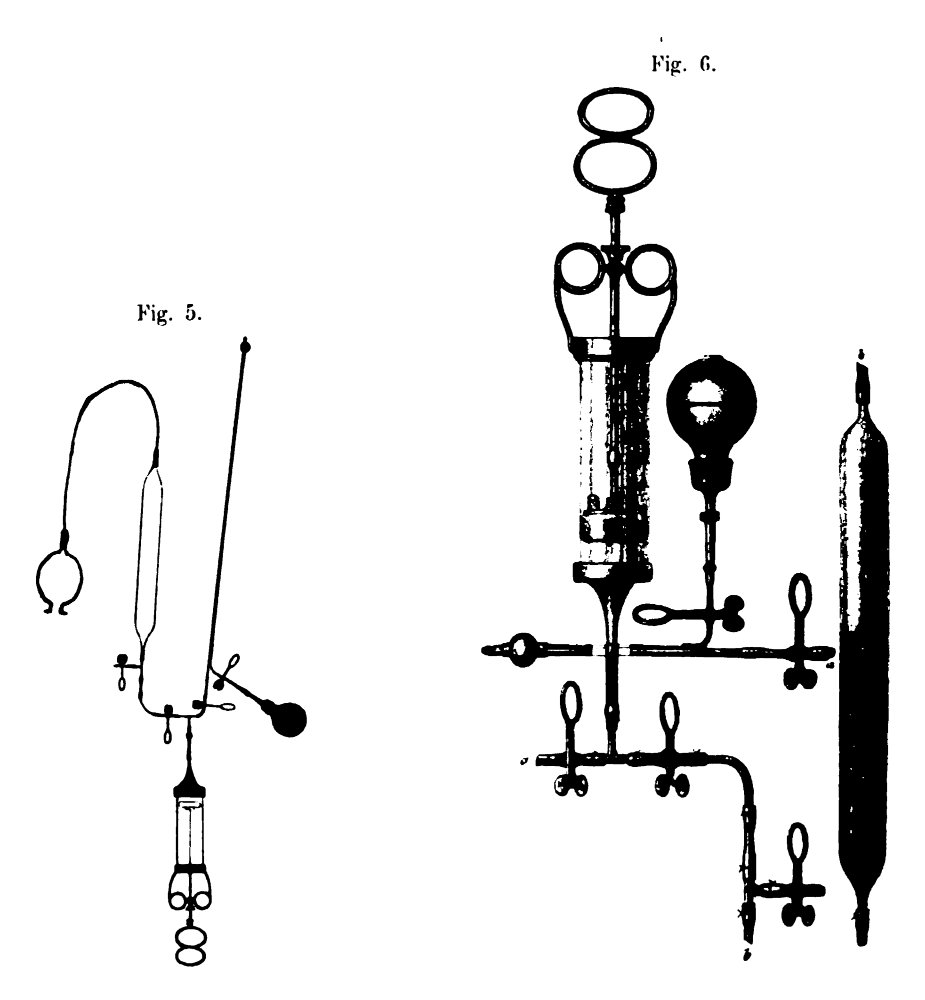
chialbaum erfolgen würden, gewiss ungleich grössere Effecte auf die Circulation hervorgerufen würden. Ein specieller Versuch über das Verhalten des Blutdruckes vor und nach der Cocaïnisirung mag übrigens hier angeführt sein: Vor Anwendung des Cocaïn wurden in einem Falle Pulsfrequenzen von 99, 100, 104 bei einem Blutdrucke von 112, nach der Pinselung eine mittlere Pulsfrequenz von 109, Maximum 115 bei einem Blutdrucke von 106 beobachtet; ein weiterer analoger, bei Absperrung eines Hauptbronchus, findet sich später noch mitgetheilt (cf. S. 228).

Es braucht kaum besonders betont zu werden, dass man selbstredend trachten wird, mit möglichst wenig Cocaïn auszukommen. In der That genügt ja auch für die tieferen Luftwege eine 10 proc. Lösung, die man noch mit Adrenalin versetzen kann.

Die im Vorigen besprochenen Momente bringen es mit sich, dass es nicht immer möglich war, stets volle Versuche durchzuführen. Wir haben aber auch Theilversuche vorgenommen, wo bestimmte Fragestellungen, wie Controle der Schnelligkeit des Gasaustausches, durch möglichst zahlreich entnommene Luftproben, u. a. studirt werden sollten. Was die maximale Tiefe anlangt, aus welcher wir Luft extrahirt haben, so betrug dieselbe bei der Entnahme vom Kehlkopfe her, von der oberen Zahnreihe gemessen, in maximo **38** cm, von der Tracheotomieöffnung aus **24,5** cm. Die Bronchien haben hier nur noch einen Durchmesser von ca 5 mm. — Die längste Versuchsdauer war **42** Minuten, eine Zeit, welche man für das Verweilen von Instrumenten im Bronchialbaume früher wohl für kaum durchführbar gehalten hätte. Bei Uebung des Kranken und vorsichtigem Vorgehen gelingt es aber auch, was ja für die Beurtheilung physiologischer Verhältnisse das Wichtigste ist, zu erzielen, dass der Patient während eines so lange dauernden Versuches seine Athmung möglichst constant erhält und relative Ruhe besteht, denn eine gewisse Anspannung der geistigen und physischen Kräfte ist ja bei länger dauernden Versuchen nicht ganz zu vermeiden. Es versteht sich, dass stärkere Hustenbewegung natürlich eine uncontrollirbare Störung in das ganze System bringt und der Versuch in solchen Fällen unterbrochen werden muss; abgesehen davon können länger dauernde Bemühungen des Patienten, Hustenbewegung zu unterdrücken, von Nachtheil sein. Die damit einhergehende Inthätigkeitsetzung grösserer Muskelapparate, sowie die Behinderung der Respiration beeinflussen die Arterialisirung des Gesammtblutes, sowie Stromgeschwindigkeit und Blutdruck, wodurch für die Beurtheilung rein physiologischer Verhältnisse Fehlerquellen geschaffen werden. Bequeme Lage, möglichst geringe Anspannung der Kräfte sind also Haupterforderniss zum Gelingen des Ganzen.

Nach diesen Bemerkungen möge der technische Apparat in der Anordnung, wie wir ihn schliesslich bei unseren Versuchen benutzt haben, und für weitere Forschungen empfehlen möchten, an der Hand beistehender Abbildungen des näheren beschrieben werden. Die Montirung des Katheters, seine Verbindung mit dem Ansatzrohre und der Spritze, ihre relativen Grössenverhältnisse sind zunächst aus beistehender Skizze, Fig. 5, zu ersehen. Im Detail sind die einzelnen Bestandtheile in umstehender Abbildung, Fig. 6, zur Anschauung gebracht.

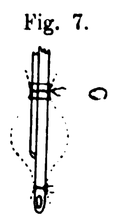
Was zunächst das Luftextractionsrohr anlangt, so gebrauchten wir Silberkatheter. Die Verwendung von Silber erweist sich deshalb zweckmässig, weil die Instrumente dadurch eine besondere Biegsamkeit erhalten, ohne dass die Gefahr rascher Einknickung der Lichtung besteht. Der eine Katheter hatte eine Länge von 59 cm, der andere von 52 cm. Das Gewicht derselben unarmirt betrug 41,2 bezw. 20,8 g. Ersterer, unten bügelförmig abgerundet, besass 2 seitliche Fenster; das kleinere Instrument war unten offen und hatte überdies noch ein seitliches Fenster.


Fig. 5. Fig. 6.

Der Durchmesser des grösseren Katheters betrug 1,5 mm, jener des kleineren 0,7 mm. Die an jedes Hauptrohr angelötheten Nebenrohre — zur Füllung des Kautschukballons mit Luft — hatten Dimensionen von 0,7 mm und 0,6 mm, so dass die Breite des ganzen Instrumentes im ersten Falle etwa 2,2 mm, im letzteren 1,3 mm ausmachte. Die Capacität des grossen Silberkatheters beträgt bei 22 cm Einführungsdistanz mit aufgeblasenem Ballon ca. 7,5 ccm, jene des kleinen bei gleicher Länge 5,5 ccm.

Besondere Wichtigkeit beansprucht die sichere, gasdichte Anbringung der kleinen Kautschukballons, welche behufs Tamponade von oben her aufgeblasen werden. Durch Nachlassen der Wandspannung des Tampons und dadurch bedingte Herstellung von Communicationen zwischen dem abgesperrten Lungenbezirke und dem zuführenden Bronchus können Täuschungen in der späteren Beurtheilung der Analysenwerthe resultiren. Wir verwendeten Kautschukröhrchen, welche von der Firma Miersch[1]) derart hergestellt waren, dass dieselben an circumscripter Stelle einer stärkeren Dehnung ausgesetzt waren, wodurch der betreffende Wandabschnitt dünner und nachgiebiger wird und sich gut aufblasen lässt. Die obere und untere Bindung dieses Kautschukröhrchens an dem Katheterende, was durch Fig. 7 anschaulich gemacht sei, muss jedoch mit grosser Präcision ausgeführt werden. Zu diesem Zwecke muss der 8förmige Querschnitt der beiden an einander liegenden Katheter durch Lötmaterial zu einem elliptischen ergänzt werden, damit die, das

Fig. 7.



Kautschukröhrchen befestigenden Seidenfäden allenthalben gegen einen festen Widerstand angespannt werden können; am peripheren Ende erweist sich eine leichte Einfeilung des Randes zweckmässig. Das Röhrchen muss überdies sowohl oben, als unten unter möglichst gleicher Spannung festgebunden werden, da sich dasselbe sonst bei der Aufblasung leicht excentrisch bläht und dieser Art den Verschluss unsicher gestaltet. Wir wären auf diesen Punkt nicht so genau eingegangen, wenn wir nicht gerade durch Undichtigkeiten des Tampons manche Enttäuschungen erlebt hätten.

An dem Katheter ist (cf. Fig. 6) bei a ein Kautschukrohr angebracht, welches das gläserne T-stück trägt, das einerseits mit der Spritze, anderseits mit dem, zu dem Gasaufsammlungsrohre führenden Schlauche versehen ist. Als Spritze benutzten wir eine amerikanische, sogenannte Janet'sche Spritze aus Glas und Metall mit Kautschukstempel, dessen Spannung durch eine Schraube noch besonders gesteigert werden kann. Diese Spritzen erweisen sich wenigstens bei den für uns in Betracht kommenden Drucken als absolut gasdicht, namentlich wenn man noch auf den Stempel Wasser oder Oel schichtet; wir benutzten eine Spritze von 100 ccm. Nach Extraction der Luft in die Spritze wird der erste Quetschhahn, zunächst a, abgeschlossen, der zweite Quetschhahn geöffnet und nun vorerst durch das kleine Ansatzrohr der schädliche Luftraum mit dem Lungengase gefüllt, dann auch dieser

1) Berlin, Friedrichstrasse.

Hahn geschlossen und nun das Gas in das mit saurem Wasser gefüllte Sammelrohr hinübergedrückt.

Was das von uns benutzte Mundstück, Fig. 8, betrifft, so handelte es sich um eine besondere Umformung des bekannten, zu Gaswechseluntersuchungen benutzten Mundstückes in der Art, dass demselben T-Form gegeben wurde. Durch den horizontalen Schenkel geht der Katheter hindurch, welcher mittelst des, an dem äusseren Ende des Mundstückes angebrachten, weichen Kautschuktrichters luftdicht mit diesem verbunden wird. An dem vertikalen Schenkel werden die Athmungsventile befestigt, wie dies in der Figur bei A angedeutet ist und worüber auch die Abbildungen 1 und 3 (Taf. XVI) Aufschluss geben; m zeigt von vorne gesehen die Platte des Mundstückes, welches zwischen Lippen- und Zahnreihe festgehalten, und durch deren Oeffnung der Katheter hindurch geführt wird.

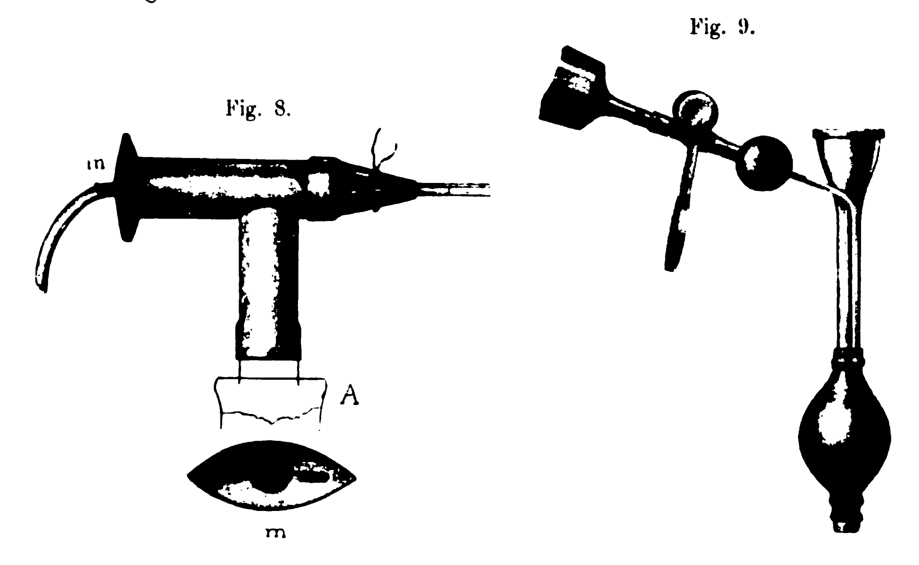


Fig. 8.

Fig. 9.

Athemventile und Gasuhr bedürfen keiner näheren Beschreibung. Zum Zwecke der Messung des Gaswechsels benutzten wir eine trockene Elster'sche Gasuhr, wie sie im Zuntz'schen Laboratorium gebräuchlich ist.

Will man sowohl den Gaswechsel, als auch die Entnahme von Luft aus abgesperrten Lungentheilen von der Tracheotomieöffnung aus vornehmen, was ja auch vielfach bequemer ist, oder ist man hierzu durch Unwegsamkeit des Kehlkopfes genöthigt, so kann man sich mit Vortheil einer Canüle bedienen, wie sie beistehend, Fig. 9, abgebildet ist. Durch das gerade, mit einem Tampon versehene Rohr wird der Lungenkatheter hindurch geführt und auf die obere Erweiterung des Tubus das T-förmige Mundstück aufgesetzt. Hierauf wird der Kautschukballon des Canülenrohres aufgeblasen, so dass die gesammte In- und Exspirationsluft durch die Ventile ein-, bezw. austreten muss. Ein kleiner, am Nebenrohre angebrachter Ballon dient zur Controlle der Füllung des die Trachea abschliessenden Tampons, wie bei der bekannten Trendelen-

burg'schen Canüle. Noch einfacher gestaltet sich der Vorgang, wenn der Kehlkopf frei ist und eine tracheale Fistelöffnung besteht, dann wird der Lungenkatheter bei letzterer herausgeführt und in der Tracheotomiewunde dicht befestigt, während In- und Exspirationsluft beim Munde ein- und austreten und von dort registrirt werden.

Durch diese Anordnung hat man auch den grossen Vortheil, dass der Patient den Katheterismus viel leichter und länger verträgt. Der Druck des Instrumentes auf Epiglottis und Zungengrund entfällt und damit auch die Behinderung beim Schlingen des sich oft reichlicher ansammelnden Schleimes. Dabei erfolgen zuweilen Würgbewegungen, die ihrerseits wieder zu stärkeren Bewegungen des Katheters Veranlassung geben. Durch Controlle der Respiration vom Munde und Katheterismus von der Trachea aus gestaltet sich auch die Adaptirung des ganzen Apparates noch einfacher und ist rascher zu bewerkstelligen; der Katheter kann bereits vollständig, mit T-stück, Spritze etc. armirt sein, ohne dass dies seine Einführung behindert; man spart Cocain etc.

Recapitulation: Fassen wir nochmals in Kürze die Methodik zusammen, wie sie sich zur Erzielung sicherer Resultate am zweckmässigsten erweist. — Man wird die Untersuchung im Allgemeinen an einem Patienten vornehmen, den man vorher mit der Einführung von Röhren oder Kathetern in die Luftwege vertraut gemacht hat, wobei man sich auch ein Urtheil darüber verschafft, ob und wie Patient auf die Anwendung von Cocain reagirt. Die Untersuchung und Luftentnahme wird am besten bei sitzender Stellung des Kranken ausgeführt; ist derselbe tracheotomirt, so gestattet auch liegende Position ein bequemes Vorgehen. An nicht tracheotomirten Kranken hat die liegende Stellung ihre Schattenseiten, da ja hierbei zwecks Einführung des Instrumentes vom Kehlkopfe her der Kopf nach rückwärts überstreckt (hängender Kopf) werden muss und dieser Art Bedingungen geschaffen werden, die nicht mehr als physiologische, der Ruhe entsprechende, anzusehen sind.

In einer besonderen Sitzung wird man zunächst mittelst des Bronchoskopes die Distanzen der Abgänge der einzelnen Bronchien (im r. Hauptbronchus) von der oberen Zahnreihe bezw. der trachealen Fistelöffnung ausmessen und sich ein Bild von deren Verzweigung verschaffen. Vor der geplanten Untersuchung kann dann nach vorausgegangener Cocainisirung der Katheter gleich in die gewünschte Tiefe, bezw. den beabsichtigten Bronchus frei eingeführt werden, wodurch man Zeitverluste vermeidet.

Als Katheter wird man sich eines silbernen Rohres bedienen, welches allein eine präcise und während des Versuches bleibende Einstellung an gewollter Stelle gestattet, welches nicht durch Drehung oder Knickung einen Verschluss der Lichtung von irgend einer Stelle zu Stande kommen lässt und den Patienten bei ruhiger Haltung des Instrumentes am wenigsten genirt. Der Katheter wird am besten bereits mit seinen wesentlichsten Armaturen ausgerüstet eingeführt, um nicht durch die Adjustirung nach Einbringung des Instruments neuerdings Zeit zu verlieren und sonst unvermeidliche Zerrungen zu erzeugen. Das Mundstück wird bereits auf dem Katheter gleiten, auch die Spritze kann angemacht sein, wobei

der Assistent den den Katheter einführenden Operateur durch entsprechende Haltung des Ganzen zu unterstützen hat. Ist die Athmung sowohl durch eine Canüle, als auch vom Munde her möglich, so gestaltet sich die Einführung des Katheters noch einfacher; die tracheale Fistelöffnung wird neben dem herausragenden Katheter mittelst Heftpflasterstreifen verschlossen und unterdessen das Mundstück in den Mund genommen und der Klemmer auf die Nase gesetzt. Diese Anordnung hat auch den grossen Vortheil, dass die so störende Behinderung des Schlingens für den Patienten durch Wegfall des Druckes auf den Zungengrund entfällt.

Der Katheter und die immerhin schweren Athemventile sind ebenso wie das zum Gasometer führende Rohr von oben oder den Seiten her zu befestigen, wichtig aber ist, dass das Instrument ausserdem noch durch die auf das Kinn, bezw. den Hals des Kranken gestützte Hand eines Gehilfen unter leichtem Drucke nach abwärts ruhig fixirt erhalten wird. Zu der Beurtheilung der Geschwindigkeit des Ausgleiches ist der Zeitpunkt zu notiren, an dem der Katheter an die gewollte Stelle eingeführt ist. Ist der Tampon aufgeblasen, so darf an seiner Füllung nichts mehr geändert werden, auch Correcturen der Stellung des Katheters sind zu vermeiden. Ein Versuch kann nur dann als technisch vollkommen bezeichnet werden, wenn nicht nur diese Bedingungen erfüllt, sondern während desselben auch keine anderen Störungen durch unterdrückte Hustenbewegung oder Hüsteln, sowie durch Schleimbildung erfolgt sind, und wenn — von gewollter körperlicher Bethätigung natürlich abgesehen — in der That vollkommene Ruhe während des ganzen Versuches bestand.

Für grosse Tiefen wird man sich eines unten offenen, für geringere eines Katheters mit seitlichen Fenstern bedienen. Bei der Extraction der Luft zwecks Analyse derselben soll mit der Spritze nicht plötzlich ruckweise, sondern gleichmässig aspirirt werden. Zur Anästhesie der tiefen Luftwege kann man dem Cocain Adrenalin zusetzen; auch Yohimbin kann zu diesem Zwecke benutzt werden. —

Nachdem wir die rein methodologische Seite unseres Verfahrens besprochen und dabei auf jene Umstände aufmerksam gemacht haben, welche zu berücksichtigen sind, um möglichst sichere und einwandfreie Resultate zu gewinnen, erscheint es noch von Interesse, einige der bei diesen Versuchen gewonnenen medicinisch-praktischen Erfahrungen in Kürze zusammenzufassen.

Wenn wir auch nach den Beobachtungen bei Extraction fremder Körper aus den tiefen Luftwegen u. A. wissen, wie tolerant sich die Schleimhaut der Bronchien gegenüber eingeführten Instrumenten erweist, so haben gerade auch unsere Versuche gezeigt, dass selbst längeres Verweilen von starren Instrumenten bei entsprechender Vorsicht ohne Beschwerden und nachtheilige Folgen vertragen wird. Wir erinnern daran, dass wir in einigen unserer Untersuchungen den Silberkatheter über 40 Minuten in den Luftwegen beliessen, wobei der Kranke eigentlich nur durch die doch immerhin gezwungene Körperhaltung belästigt war. Es mag hier vielleicht auch erwähnt werden, dass Patient, wenn

der Katheter durch die Tracheotomieöffnung eingeführt wurde, ganz gut zu sprechen in der Lage war. Niemals war der Eingriff von bronchitischen Erscheinungen gefolgt, die Schleimhaut der Bronchien erwies sich stets unverletzt.

Bemerkenswerth ist ferner, dass bei vollständiger Ruhe die durch Cocain erzielte Anästhesie bis zu $1/2$ Stunde und mehr anhält, wofern nicht durch stärkere Secretion an anderen Stellen des Bronchialbaumes Hustenbewegungen ausgelöst werden und dadurch eine Verschiebung des Katheters erfolgt. Von ganz besonderem Werthe ist die wiederholt festgestellte Thatsache, dass die Ausschaltung einer ganzen Lunge anstandslos vertragen wird und, wie wir ja noch im Speciellen zeigen werden, gegebenen Falles ohne besonderen Einfluss auf die Respirationsmechanik und den Blutdruck bleibt; allerdings war in diesen Fällen die andere Lunge vollständig gesund, ebenso bestanden keine Erscheinungen von Seiten des Herzens. — Selbst bei nicht voller Körperruhe könnte, wie wir nach unseren Erfahrungen annehmen dürfen, der temporäre Abschluss eines Hauptbronchus, wie dies namentlich für manche chirurgischen Eingriffe im Bereiche des Pleuraraumes und der Lunge in Betracht käme, unbedenklich vorgenommen werden. Des Ferneren muss betont werden, dass jene Besorgniss, es könnte in Folge stärkeren, verminderten Druckes in dem abgesperrten Lungenbezirke zu Blutungen ins Lungengewebe kommen, nicht stichhaltig ist, selbst wenn man (wie dies im Folgenden weiter ausgeführt werden wird) plötzliche beträchtliche Druckdifferenzen auf den abgesperrten Bezirk (rasche Aspiration mit der Spritze, bedeutender Widerstand bei gelegentlich angesammeltem Schleime, der plötzlich nachlässt etc.) zur Wirkung bringt oder Entnahme von Luft aus einer tuberculös erkrankten Lunge vornimmt. Auch die Gefahr einer etwaigen Atelectase besteht selbst bei längerer Dauer der Absperrung nicht, wie schon aus den alten Lichtheim'schen Versuchen ersichtlich ist.

Wenn es auch, wie oben angedeutet, stets zweckmässig sein wird, um gut verwerth- und vergleichbare Daten zu erhalten, an einem bereits mit der Untersuchungsmethode vertrauten Patienten zu arbeiten, so haben wir doch erfahren können, dass es auch gelingt, einen vollen Gaswechselversuch mit Einführung des Silberkatheters vom Munde her an einem vollständig unvorbereiteten Individuum in technisch exacter Weise durchzuführen.

Fassen wir demnach die in unseren Versuchsreihen gewonnenen Erfahrungen zusammen, so können wir jedenfalls mit Berechtigung die Hoffnung aussprechen, dass es in weiterer Folge auch noch unter viel schwierigeren Umständen, bei Kranken mit Compensationsstörungen des Herzens oder bei im Gefolge einer Pleuritis oder eines Pneumothorax bedingter Ausschaltung der Lunge einer Seite, gelingen wird, brauchbare Untersuchungen anzustellen und dieser Art auch noch des Genaueren den Verhältnissen der Circulation unter pathologischen Bedingungen näherzutreten, wie dies bereits in der Einleitung bemerkt ist. Man wird unsere Methode auch auf die Prüfung besonderer Einwirkungen auf die Circulation, wie die Anwendung der Kälte, Einfluss von Medicamenten etc.

ausdehnen können. Ferner mögen unsere Ergebnisse noch durch Untersuchung des Menschen in liegender Stellung vervollständigt werden.

Wir möchten schliesslich noch darauf verweisen, dass, um möglichst vollständige Daten bei einem Versuche zu ermitteln, die Betheiligung von mindestens zwei Beobachtern geboten ist. Nur auf diese Weise ist man in der Lage, während der ganzen Untersuchung sämmtliche Messungen (Gaswechsel, fortlaufende Bestimmung des Blutdruckes, Absaugung von Proben aus dem abgesperrten Lungenbezirke bei gleichzeitiger Bestimmung des Gaswechsels etc.) und zwar fortlaufend vornehmen zu können, wodurch die spätere Beurtheilung ihrer Beziehungen zu einander der Wahrheit am nächsten kommt. Wird der Versuch nur von einem Beobachter ausgeführt, so ist es naturgemäss nicht möglich, dass sämmtliche Componenten gleichzeitig bestimmt werden. Dies hat bei einem in vollkommener Ruhe durchgeführten Versuche allerdings weniger Bedeutung; gegebenen Falles aber können Umstände bestehen, die durch eine nicht gleichzeitige Ermittelung sämmtlicher Werthe Unsicherheiten in die spätere Beurtheilung bringen. Ueberdies hat ja auch schon ein Beobachter mit der Gewinnung der für den Gang unserer Methode nothwendigsten Daten genügend zu thun, umsomehr als man ja auch, last not least, auf den Kranken zu achten nicht vergessen darf. Damit ist auch angedeutet, dass man bei Anstellung der Versuche häufig auf die Bestimmung so manchen Factors verzichten muss, welchen zu controliren man sich vorgenommen hatte. Man wird sich zufrieden geben, wenige Daten präcise ermittelt, also beispielsweise die Luft bei exactem Verschluss des betreffenden Bronchus abgesaugt zu haben.

D. Kritisches über die Grundlagen der Bestimmung der Blutgasspannungen.

I. Ueber die Spannung der venösen Blutgase.

1. Die Zusammensetzung der abgesperrten Lungenluft als Maassstab der Spannung der venösen Blutgase.

Wird die Luft eines Lungentheiles abgesperrt, so dass sie sich bei der Athmung nicht erneuern kann, so unterliegt sie in ihrer Zusammensetzung und Masse Veränderungen; ihre Zusammensetzung ändert sich derart, dass sie den Gasspannungen des hindurchströmenden venösen Blutes gleich wird, ihre Menge derart, dass sie immer geringer wird, bis schliesslich alle Luft verschwunden ist. Ein solches Lungenstück wird atelectatisch.

Beide Aenderungen, die qualitativen und quantitativen, laufen nebeneinander her, jedoch so, dass practisch genommen beide nicht zu gleicher Zeit beendet sind. Die abgesperrte Lungenluft nähert sich zunächst in ihrer Qualität, in der Spannung der sie zusammensetzenden Gase den venösen Blutgasspannungen an, wobei bereits eine mehr oder minder bedeutende Abnahme ihres Volumens erfolgt. Dann wird der gegen die Gasspannungen des venösen Blutes im Wesentlichen ausgeglichene Rest abgesperrter Luft allmälig resorbirt. Auf die Geschwindigkeit des ganzen

Vorganges ist, wie Lichtheim[1]) gezeigt hat, die Circulation in dem abgesperrten Bezirke von Einfluss. Die im Momente der Absperrung vorhandene Luft entspricht der Luft der offenen Alveolen, hat sich also ausgeglichen gegen das sie durchströmende, sich durch sie arterialisirende Blut und besitzt somit dessen Gasspannung. Nach erfolgtem Abschlusse ist sie zunächst sauerstoffreicher und kohlensäureärmer als das venöse in sie einströmende Blut. Dieses nimmt Sauerstoff aus ihr auf und giebt Kohlensäure an sie ab und zwar wird mehr Sauerstoff entnommen als Kohlensäure abgegeben.

Das Gesammtvolumen vermindert sich deshalb und der Procentgehalt an Stickstoff muss steigen. Dann aber muss auch Stickstoff ins Blut übertreten und zwar so viel, bis wieder Gleichgewicht zwischen dem Stickstoff im Venenblute und in der Lungenluft hergestellt ist. In Folge dieses Stickstoffverlustes wird die Luftmasse nun wieder kohlensäure- und sauerstoffreicher, es tritt also ein Theil dieser Gase ins Blut über, dadurch steigt wieder der Stickstoffgehalt der Lungenluft, so dass von dieser neuerdings ein Theil ins Blut übertritt, und so wiederholen sich diese Vorgänge, und zwar spielen sie sich innerhalb kleinster Zeiträume aufeinanderfolgend ab, bis alles Gas aus dem Lungenabschnitte verschwunden ist.

So scheinbar einfach bei rein theoretischer Betrachtung die Dinge liegen, so complicirt gestalten sie sich bei näherer Berücksichtigung der übrigen anatomischen und physiologischen Verhältnisse. Aus den im Folgenden mitzutheilenden Untersuchungen (conf. General-Tabelle und Tab. VII) ergiebt sich, dass die Kohlensäurespannung des venösen Blutes zwischen 5—7 pCt. einer Atmosphäre beträgt; die des Sauerstoffes liegt laut Tabellen V und VI bei 5—5,5 pCt. Demgegenüber ist die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes gemessen an der Kohlensäurespannung in den offenen Lungenalveolen gleich 3,7—5,5 pCt., die des Sauerstoffes gleich 11—17 pCt. Danach könnte es scheinen, als ob in Folge der grösseren Spannungsdifferenz die Triebkraft für den Uebertritt des Sauerstoffes ins Blut ca. 3 mal grösser wäre als die für den Uebertritt der Kohlensäure. Und da die Diffusionsgeschwindigkeit der Kohlensäure etwa 30—35 mal grösser ist als jene des Sauerstoffes, so würde, wenn wir von weiteren Complicationen, Zehrung des Sauerstoffes bei Passage durch die Lungenwand, absehen, in gleichen Zeiträumen etwa 10 mal mehr Kohlensäure in die abgeschlossene Lungenpartie hineindiffundiren müssen, als Sauerstoff heraus- bezw. ins Blut hineintritt.

In der That spielen jedoch die anscheinend so beträchtlichen Unterschiede in den Triebkräften keine Rolle. Aus speciellen Untersuchungen von Loewy und Zuntz[2]) geht nämlich hervor, dass schon minimale Druckdifferenzen genügen, um einen vollkommenen Gasaustausch zwischen Blut und Lungenluft herbeizuführen. Die bezüglichen Versuche von

1) Lichtheim, Ueber Atelectase. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 10. 1879.

2) A. Loewy u. N. Zuntz, Ueber den Mechanismus der Sauerstoffversorgung des Körpers. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. S. 166.

Loewy und Zuntz sind an der Froschlunge angestellt, und unter Berücksichtigung der Differenzen in der Dicke der Froschlunge einerseits und der Alveolarsepta der menschlichen Lunge andererseits ergiebt sich, dass zur Aufnahme des gesammten bei Körperruhe nothwendigen Sauerstoffbedarfes eine Triebkraft von weniger als 1 mm Druckdifferenz erforderlich ist; für die Kohlensäure würde also schon ca. $^1/_{30}$ dieses Werthes genügen. Wenn somit diese minimalen Druckdifferenzen schon ausreichend sind, um einerseits den in maximo verbrauchbaren Sauerstoff und andererseits die überschüssige Kohlensäure übertreten zu lassen, so werden die höheren Druckdifferenzen, die hier zur Verfügung stehen, und die günstigere Diffusionsbedingung der CO_2 für die Geschwindigkeit des Austausches der beiden Gase ohne Belang sein, und es wird daher im Wesentlichen auf die Mengen dieser Gase ankommen, die nothwendig sind, um das Blut zu arterialisiren. Nun wissen wir aus der Beschaffenheit der Exspirationsluft und demgemäss der Lungenalveolarluft, die wir aus ihr berechnen, dass von dem Blute für gewöhnlich mehr Sauerstoff aufgenommen, als Kohlensäure abgegeben wird; denn der respiratorische Quotient ist ja kleiner als 1. Auch aus den abgeschlossenen Lungenlappen wird das durchströmende venöse Blut mehr Sauerstoff entnehmen, als Kohlensäure abgeben, ein Grund, dass die Masse der abgeschlossenen Luft sich vermindern muss. Das Verhältniss, in dem der verschwindende Sauerstoff zur eintretenden Kohlensäure steht, ist im Durchschnitt $^5/_4$ (resp. Quotient = 0,8). Wenn Sauerstoff und Kohlensäure in dem Lungenlappen in demselben Verhältnisse zu einander stehen würden, so würden die Austauschprocesse bei beiden die gleiche Zeit bis zur Vollendung brauchen; da jedoch das Verhältniss ein solches ist, dass auf etwa 4 bis 5 pCt. Kohlensäure in den Alveolen 11—17 pCt. Sauerstoff kommen, der Sauerstoff also etwa das Dreifache der Kohlensäure beträgt, so müssen die Ausgleichsprocesse bei der Kohlensäure weit schneller beendet sein als beim Sauerstoff.

Es wird also aus dem abgeschlossenen Lungentheile immer noch Sauerstoff aufgenommen werden zu einer Zeit, wo die Kohlensäure des venösen Blutes jener der Alveole bereits gleich geworden ist.

Die Dinge compliciren sich nun weiter durch die Gegenwart des dritten, in der Lunge anwesenden Gases, des Stickstoffes.

Sobald sich durch die Mehrabgabe von Sauerstoff an das Blut die Gasmasse in der Lunge zu vermindern beginnt, muss der Procentgehalt an Stickstoff diesem Gasverluste entsprechend steigen und nun muss auch dieser, dessen Spannung ja im Momente der Absperrung mit der Stickstoffspannung des Blutes im Gleichgewichte war, in's Blut übertreten.

Nehmen wir z. B. an, aus 100 ccm abgesperrter Luft seien 10 ccm Sauerstoff herausgegangen und dabei 8 ccm Kohlensäure eingetreten, so würde sich das Volumen auf 98 ccm vermindern und demgemäss der Stickstoffantheil nicht mehr $\frac{79}{100}$, sondern $\frac{79}{98}$, d. h. 80,6 pCt. betragen. Dadurch, dass nun aber Stickstoff in's Blut übertritt, steigen nun wieder die Partialdrucke von Kohlensäure und Sauerstoff im abgeschlossenen

Lungenstücke. So lange nun der Spannungsausgleich von Sauerstoff und Kohlensäure zwischen der Lungenluft und dem venösen Blute noch nicht oder nicht vollkommen erreicht ist — d. h. so lange die Differenz der Spannungen noch nicht unter die oben definirte geringe Triebkraft zur Passage der Membranen gesunken ist — spielt dieses Verhalten des Stickstoffes für die weitere Wanderung der übrigen Gase keine Rolle. Sobald jedoch Spannungsausgleich von Kohlensäure und Sauerstoff gegen das Blut eingetreten ist, muss eine fortschreitende Stickstoffabgabe und damit eintretende Spannungszunahme von Kohlensäure und Sauerstoff in der Lunge zu einer neuerlichen Wanderung beider Gase in's Blut Veranlassung geben.

So gehen neben einander die Ausgleichsprocesse der drei Gase und die Verminderung ihrer Menge in der abgeschlossenen Lunge einher. Theoretisch genommen kommt es dabei bis zum Eintritt der Atelektase überhaupt nicht zu einem absoluten Ausgleiche in der Spannung der Gase des Blutes und der abgesperrten Lunge. Aber schliesslich kommt für Sauerstoff und Kohlensäure ein Moment, wo sich ihre Spannungen in den Lungenalveolen und im Blute einander so nähern, dass man von einem mittleren Gleichgewichtszustande sprechen kann, und somit die Analyse der abgeschlossenen Lungenluft als Maassstab für die Spannung der venösen Blutgase dienen kann; die Differenzen sind dann so gering, dass sie analytisch nicht mehr nachweisbar sind.

In dieser Weise würden die Austauschvorgänge ablaufen, wenn die Lunge vollkommen elastische Wandungen hätte und nicht luftdicht im Thorax eingeschlossen wäre, sondern sich etwa wie beim Pneumothorax verhalten würde. Bei ihrer luftdichten Aufhängung im Thorax ist aber eine dem Gasverluste entsprechende Verkleinerung des Lungenabschnittes, so dass der Gasdruck in ihm der gleiche wie in den offenen Lungenabschnitten bleibt, theoretisch betrachtet, nicht vollkommen möglich. Es müssen compensatorisch zum Ausgleiche für den Volumsverlust des abgesperrten Lungenlappens Blähungen der anderen offenen Lungenpartieen eintreten. Diese Ueberdehnung geschieht unter Mitinanspruchnahme der elastischen Kraft des abgesperrten Lungenstückes, die demgemäss nicht vollkommen für deren Verkleinerung ausgenutzt werden kann.

Die abgeschlossene Gasmasse kommt dadurch unter, gegenüber der Atmosphäre, etwas verminderten Druck, der sich auf sämmtliche Bestandtheile der abgeschlossenen Gasmasse erstreckt. Die Frage aber, in wie weit die durch dieses Verhalten zu Stande kommende Luftverdünnung praktisch von Belang ist, hat auch für die Sicherheit der Berechnung der Gasspannungen aus dem Procentgehalte der Gase des abgeschlossenen Lungenstückes Bedeutung. Wir berechnen ja die Gasspannung aus dem Procentgehalt der Gase unter Zugrundelegung des herrschenden äusseren Luftdruckes. Es war daher nothwendig, zuerst die Frage zu entscheiden, wie sich der Gasdruck in der abgeschlossenen Lungenpartie gestaltet und speciell festzustellen, welche Aenderungen er etwa durch Entnahme von Gas aus ihm, wie dies ja mittelst Spritze zwecks Analyse der Gase nothwendig ist, erfährt. Es ist anzunehmen, dass die Elasticität des betreffenden Lungenbezirkes bezw. die compensatorische Blähung

der offenen Nachbargebiete auch hier die erzeugte Druckdifferenz zum grössten Theil ausgleichen wird. Immerhin mag eine gewisse Druckdifferenz bestehen bleiben, welche in dem Falle, dass bereits vor Anwendung der Spritze Ausgleich der Sauerstoff- und Kohlensäurespannungen bestand, zu einer Wanderung beider Gase in den Luftraum Veranlassung geben würde. Wäre noch kein Ausgleich eingetreten, so würde der Eintritt desselben beschleunigt werden müssen.

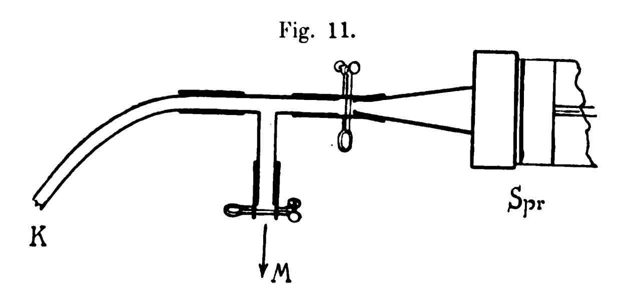
Bei der Wichtigkeit dieser Frage, besonders im Hinblick auf die bereits erwähnte Thatsache, dass die Druckverhältnisse im abgeschlossenen Lungenraum die Grundlage für die Bestimmung der venösen Gasspannungen bilden, schien es uns angezeigt, die Druckverhältnisse in der abgesperrten Lunge unter Beeinflussung der Spritze durch besondere Versuche festzustellen.

2. Ueber die Druckverhältnisse in abgeschlossenen Lungentheilen.

Diese manometrischen Versuche sind an dem Pat. Z. (conf. Generaltabelle) ausgeführt. Z. eignete sich ganz besonders hierfür, da die Einführung des Katheters seine Athemmechanik nicht änderte. Die Respiration blieb bei ihm auch in längeren Zeiträumen absolut gleichmässig. Die Anstellung der Versuche, deren nähere Anordnung aus Fig. 10 (am Ende der Arbeit befindlich) ersichtlich ist, war folgende:

Der Katheter, dessen Tampon durch den in Fig. 10 sichtbaren Ballon aufgeblasen wurde, war, wie die beistehende Skizze, Fig. 11, des genaueren zeigt, mit einem T-Rohre derart armirt, dass dessen einer Schenkel

Fig. 11.



durch ein Kautschukstück mit der oben, S. 209, beschriebenen Spritze verbunden wurde, während der andere Schenkel zu einem Quecksilbermanometer führt. Ist der zwischen T-Stück und Spritze angebrachte Quetschhahn geschlossen, so werden die Druckschwankungen in dem abgesperrten Bezirke auf dem Wege K M direct gemessen. Will man die Verhältnisse bei Luftentnahme oder Luftfüllung des Lungenabschnittes studiren, so schliesst man vorübergehend M, während man mittelst der Spritze bei geöffnetem Quetschhahn Luft entnimmt oder neue Luft einpresst, um darnach abermals die Verbindung mit dem Manometerrohre herzustellen. Es versteht sich, dass auch diese Messungen sowohl vom Munde, als auch durch die Tracheotomieöffnung vorgenommen werden können, oder dass der Patient mit dem Munde athmet und der Katheter allein ohne Führungscanüle in die tracheale Fistelöffnung eingeführt und

durch mehrfache Heftpflasterstreifen in dieselbe eingedichtet ist. Grundbedingung ist jedoch für die Beurtheilung eventueller Druckschwankungen bei verschiedener Füllung des abgesperrten Bezirkes, dass der Patient vollkommen ruhig bezw. gleichmässig athmet; sonst werden durch wechselnde Ventilationsgrössen stärkere Druckschwankungen hervorgerufen, die die Beurtheilung jener Ausschläge stören würden, welche eventuell durch geänderte Füllung des abgesperrten Bezirkes entstehen könnten.

Wir haben auf diese Weise 8 Versuchsreihen angestellt, davon 4 mit gleichzeitiger Registrirung, von denen wir einige nachstehend in extenso mittheilen (Tab. I—IV).

Die mitgetheilten Versuche, und in ihren Resultaten nahezu analog alle übrigen, zeigen zunächst, dass auch eine länger dauernde Absperrung eines Lungenlappens an den in ihm herrschenden Druckverhältnissen nichts Wesentliches ändert.

Tabelle I.
(Versuch 1).
Abschluss von Unter- und Mittellappen rechts.

Zeit	Druck	Differenz	Respirationsfrequenz	Bemerkungen
Hg-Stand vor dem Versuche 70,3				
12h 29′	Abschluss	—	—	etwas tiefere Athmung im Beginn
12h 33′	Exsp. 70,0 Insp. 70,7	0,7	—	
12h 37′	Exsp. 70,05 Insp. 70,5	0,45	24	Druckmittel 70,27 Athmung ruhig und gleichmässig
12h 43′	Exsp. 70,0 Insp. 70,4	0,4	—	
12h 50′	Exsp. 70,06 Insp. 70,4	0,34	—	
12h 55′	Exsp. 70,06 Insp. 70,4	0,34	—	ganz constant
1h 6′	Exsp. 70,05	—	24	
	Insp. 70,45	0,4	—	
1h 13′	Exsp. 70,07	—	23	etwas Schleim
	Insp. 70,5	0,43	—	daher Athmung Spur tiefer
1h 15′	Exsp. 70,07 Insp. 70,55	0,48	—	Beruhigung Druckmittel 70,31
1h 16′	Oeffnung 70,24 70,32	schwankt um die Mittellage		
Hg-Stand nach dem Versuche 70,3				

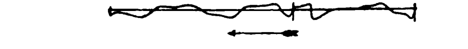
So war im Versuche I der Quecksilberstand zu Beginn des Versuches 70,27, am Schlusse des Versuches 70,31; im II. Versuche 71,45, am Beginn der Lufteinblasung 71,42. Aber auch experimentelle Aenderungen des abgeschlossenen Volumens im Sinne einer plötzlichen Vermehrung oder Verminderung führen gar keine oder nur vorübergehende minimale Druckänderungen herbei. So sehen wir, dass im Versuche II die Entnahme von 200 ccm absolut keine Aenderung macht, allerdings war hier ein Hauptbronchus verschlossen, demnach betrug die abge-

sperrte Luftmasse ca. $^5/_4$ Liter, von denen etwa $^1/_6$ entnommen wurde. Auch der Abschluss kleinerer Lungentheile, so eines Unterlappens in Versuch III, liess die Druckwerthe trotz Einbringung bezw. Entnahme von 200—300 ccm so gut wie ungeändert; und doch wurden hier ca. $^2/_5$ der dem Abschnitte zukommenden Luftmenge entfernt. Im Versuche IV traten bei Abschluss eines Unter- und Mittellappens geringe Veränderungen, die sich insbesondere nach der Einblasung grösserer Luftmengen äusserten, ein. Aber sie verschwinden bald wieder. Sehr deutlich werden die Verhältnisse durch die beigegebenen Curven illustrirt.

Tabelle II.
(Versuch 2).
Abschluss des rechten Hauptbronchus.

Zeit	Druck	Differenz	Respirationsfrequenz	Bemerkungen
Versuch (vom 3. IX. 1903)				Mediastinum frei beweglich
Hg-Stand vor dem Versuche 71,35			—	
9h 35'	Abschluss		—	
9h 36'	Exsp. 71,15 Insp. 71,75	0.60	—	geschrieben
9h 38'	Exsp. 71,1 Insp. 71,65	0.55	18	Druckmittel 71,45
9h 38', 30"	Exsp. 71,05 Insp. 71,75	0,70	22	etwas Unruhe
9h 40'	Exsp. 71,2 Insp. 71,64	0,44	18	
9h 41'				200 ccm in Mengen à 100 ccm rasch nach einander herausgezogen
	Exsp. 71,25 Insp. 71,63	0,38	—	gleich darauf Excursionen geringer
9h 42'	Exsp. 71,12 Insp. 71,73	0,61	—	geschrieben
9h 43'	Exsp. 71,15 Insp. 71,75	0,60	16	hier und da etwas tiefere Athemzüge
9h 45'	Schleimrasseln			
9h 46'	das Manometer bleibt stehen			Druckmittel 71,45

Fig. 12.



Aufzeichnung des Drucks in der abgeschlossenen rechten Lunge.

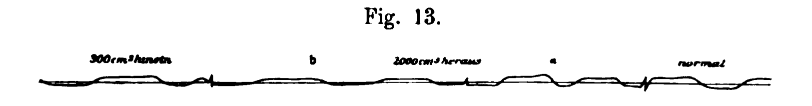
Dafür, dass wir zuweilen gar keine Wirkungen auf den Lungendruck, zuweilen doch minimale Effecte gesehen haben, kommt wohl die Athmungsphase, der ursprüngliche Spannungszustand der Lunge, bei welcher die Einblasung oder die Luftentnahme vorgenommen wurde, in Betracht. War die Lunge in inspiratorischer Erweiterung begriffen, so konnte der Druckausgleich zwischen der geschlossenen und offenen Lunge mit Leichtigkeit erfolgen; war die Lunge in exspiratorischer Phase, so musste erst der exspiratorische Ueberdruck bei Einblasung weiterer Luftmengen überwunden werden.

Was die Oscillationsbreite, die Druckschwankungen in den beiden Phasen, betrifft, so sehen wir auch hier eine auffallende Constanz, nur einige Male kam es nach Einblasungen zu etwas grösseren Oscillationen, worauf auch sensible Erregungen beim Eindringen der Luft von Einfluss sind.

Tabelle III.
(Versuch 3).
Abschluss des Unterlappens.

Zeit	Druck	Differenz	Respirationsfrequenz	Bemerkungen
Hg-Stand	vor dem Versuche	71,35	—	Katheter-Tiefe 20,5 cm
9h 54′	Abschluss		—	etwas Unruhe
9h 56′	Exsp. 71,2 Insp. 71,6	0,4	—	Druckmittel 71,4 geschrieben
9h 59′	Exsp. 71,18 Insp. 71,5	0,32	19	tiefere Athmung Ruhe
9h 60′				200 ccm heraus geschrieben a
10h 1′	Exsp. 71,15 Insp. 71,5	0,35	18	
10h 4′	Exsp. 71,2 Insp. 71,49	0,29	—	geschrieben b
10h 6′				300 ccm in Dosen à 100 ccm hinein
10h 6′, 30″	Exsp. 70,9 Insp. 71,45	0,55	—	gleich danach Exspirationen etwas grösser
10h 8′	Exsp. 71,2 Insp. 71,43	0,23	—	geschrieben
10h 11′	Exsp. 71,2 Insp. 71,45	0,25	16	300 ccm heraus
				begleitet von leichter Reaction, worauf tieferes Athmen folgt
10h 15′	Exsp. 71,1 Insp. 71,6	0,5	—	grössere Oscillationsbreite
10h 15′				leichte Hustenbewegung
10h16′,50″	Exsp. 71,19 Insp. 71,50	0,31	18—19	
10h 17′	Exsp. 71,2 Insp. 71,53	0,33	19	Druckmittel 71,36

Fig. 13.



Druckverhältnisse im rechten Unterlappen nach Absperrung.

Vorstehende Versuche ergeben somit, dass der Druck in der abgesperrten Lunge **keine** allmäliche Senkung erfährt, vielmehr trotz der ablaufenden Diffusions- und Resorptionsprocesse als constant angenommen werden darf. Ferner werden rasche Volumsschwankungen selbst erheblichen Grades fast momentan und vollkommen ausgeglichen.

Diese Resultate geben den Beweis dafür, dass man aus der Zu-

sammensetzung der abgeschlossenen Lungenluft die Spannung ihrer Componenten ohne complicirte Correcturen berechnen darf.

Tabelle IV.
(Versuch 4).
Abschluss von Mittel- und Unterlappen (vielleicht nur Unterlappen rechts).

Zeit	Druck	Differenz	Respirationsfrequenz	Bemerkungen
Hg Stand vor dem Versuche 70,4				
10h 44'	Abschluss		—	
10h44'30"	Exsp. 70,2 Insp. 70,65	0,45	24	
10h 45'	Exsp. 70,2 Insp. 70,7	0,5	—	geschrieben
10h 49'				100 ccm hinein, Exspir. stärker Excursionen kleiner
10h 52'	Exsp. 70,1 Insp. 70,39	0,29	24	geschrieben
10h 53'				100 ccm heraus
10h 55'	Exsp. 70,15-70,2 Insp. 70,4	0,25—0,2	—	geschrieben
10h 57'				200 ccm heraus. Niveau etwas gesunken
11h	Exsp. 70,46 Insp. 70,68	0,22	—	
11h 3'	Exsp. 70,3 Insp. 70,65	0,35	24	geschrieben constant
11h 8'	Exsp. 70,31 Insp. 70,62	0,32	—	Patient ganz ruhig
11h 10'	Exsp. 70,3 Insp. 70,62	0,32	—	
11h 12'				100 ccm heraus, leichte Unruhe bei der Entnahme, die jedoch noch ganz beherrscht wurde
11h 13'	Exsp. 70,42 Insp. 70,60	0,18	—	geschrieben
11h 14'	Exsp. 70,42 Insp. 70,7	0,38	—	
11h 16'	Der Versuch, abermals 100 ccm zu entleeren, nicht mehr möglich, es gingen etwa noch 75 ccm heraus, dabei aber Husten und der Katheter verschob sich.			

Fig. 14.

Druckverhältnisse im abgeschlossenen Unter- und Mittellappen.

Sie zeigen aber auch weiter, dass die Besorgniss, die auch wir im Beginne unserer Versuche hegten, es könnte durch die Entnahme grosser Luftmengen und eine dadurch erzeugte plötzliche Druckverminderung etwa zu Hämorrhagien kommen, unbegründet ist.

Selbst emphysematöse Processe und partielle chronisch-indurative Lungenveränderungen geben keinen Grund gegen die Anstellung der Versuche ab.

3. Einfluss der Absperrung eines Lungentheils auf die Spannung der Blutgase sowie auf Blutdruck und Pulsfrequenz.

Das Niveau, auf welches der Ausgleich sich einstellt, kann natürlich kein für alle Fälle gleiches sein; es ist abhängig von der jeweiligen Sauerstoffspannung des venösen Blutes, wird also, wie diese, durch verschiedene Athemmechanik, verschiedenen Sauerstoffverbrauch, verschiedene Circulationsgeschwindigkeit schon unter physiologischen, mehr noch unter pathologischen Verhältnissen beeinflusst werden.

Eine weitere Frage ist, ob denn die jeweils gefundene Einstellung den normalen Verhältnissen entspricht, d. h. jenen, die ohne Absperrung eines Lungentheiles sich ergeben würden, oder ob nicht in der Methode als solcher, in der Absperrung, Momente zur Fälschung gegeben sind. — Bei Absperrung eines Lungentheils kann das denselben passirende Blut nur venös ins linke Herz übertreten. Das in die Arterien eintretende Blut ist demnach ein Gemisch von arteriellem und venösem Blute, sein Sauerstoffgehalt und demnach auch wieder der des venösen Blutes muss erniedrigt, der an Kohlensäure erhöht sein, und zwar umsomehr, je grösser das abgesperrte Lungenstück ist. Der Grad der Erniedrigung bezw. Erhöhung lässt sich berechnen, wenn man die Spannungen der Gase des arteriellen und venösen Blutes des normal athmenden Thieres, ferner die diesen Spannungen zukommenden Blutgasmengen und die durch den abgeschlossenen Lungentheil gehende Blutmenge kennt. Diese letztere lässt sich mit Rücksicht auf die anatomischen Verhältnisse aus der Grösse des abgesperrten Lungenstückes schätzen[1]).

---

1) Die Berechnung — wir verdanken sie der liebenswürdigen Hülfe des Herrn Dr. Benno Lewy — gestaltet sich folgendermaassen:

Der normale Procentgehalt an Sauerstoff im venösen Blute sei $a_0 = 14$, der im arteriellen $b = 20$. Die Sauerstoffzehrung auf der Strecke Arterie—Vene, $c = 6$.

Dann ist: $c = b - a_0$ und $a_0 = b - c$.

Nach Abschluss eines Hauptbronchus werde beim ersten Umlaufe des Blutes der Procentgehalt des venösen Blutes $= a_1$; dann ist:

$$a_1 = \frac{a_0 + b}{2} - c$$

Beim zweiten Umlauf sei der O_2-Gehalt des Venenblutes $= a_2$; dann ist:

$$a_2 = \frac{a_1 + b}{2} - c$$

und allgemein für den $(n + 1)$ten Umlauf:

$$a_{n+1} = \frac{a_n + b}{2} - c$$

Hieraus ergiebt sich:

$$a_0 = 2a_1 + 2c - b$$
$$a_1 = 2a_2 + 2c - b$$
$$a_2 = 2a_3 + 2c - b$$
$$a_n = 2a_{n+1} + 2c - b.$$

Woraus folgt:

$$a_0 = 2\,(2a_2 + 2c - b) + 2c - b = 2^2\,a_2 + (2c - b)\,(1 + 2)$$

Umgekehrt: kennt man die Spannungen des arteriellen und venösen Blutes bei geschehener Absperrung, so könnte man — wieder bei Kenntniss des Umfanges der Absperrung und der Beziehungen zwischen den gefundenen Spannungen und der zugehörigen Mengen der Blutgase — berechnen, um wieviel die Spannungen bei Athmung beider Lungen höher für den Sauerstoff, tiefer für die Kohlensäure liegen müssten. — Nennen wir z. B. die gefundenen Sauerstoffspannungen des arteriellen Blutes = a, die des venösen = v, die diesen Spannungen zukommenden Mengen Ma und Mv, die bei normaler Athmung, also bei Respiration beider ganzen Lungen im Arterienblut vorhandene Sauerstoffmenge = Mx, so würde, wenn die durch den abgesperrten Lungentheil gehende Blutmenge $\frac{1}{n}$ wäre, sein:

$$\frac{1}{n}Mv + \frac{n-1}{n}Mx = \frac{n}{n}Ma.$$

Also $Mx = \frac{n.Ma - Mv}{n-1}$.

Aus dieser corrigirten Sauerstoffmenge des arteriellen Blutes ergäbe sich dann die venöse dadurch, dass man von ersterer den gefundenen Werth für die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes in Abzug bringt. Dieser Menge kommt ihrerseits eine bestimmte Spannung zu und diese würde zeigen, um wieviel die bei dem Versuch vorgenommene Absperrung das normale Spannungsniveau beeinflusst hat.

Bei vorstehender Betrachtung ist vorausgesetzt, dass die Absperrung keine sonstigen Veränderungen der Respiration und Circulation nach sich

---

$$a_0 = 2^2(2a_3 + 2c - b) + (2c - b)(1 + 2)$$
$$a_0 = 2^3a_3 + (2c - b)(1 + 2 + 2^2)$$
$$a_0 = 2^3(2a_4 + 2c - b) + (2c - b)(1 + 2 + 2^2)$$
$$a_0 = 2^4a_4 + (2c - b)(1 + 2 + 2^2 + 2^3).$$

Allgemein:

$$a_0 = 2^n a_n + (2c - b)(1 + 2 + 2^2 + 2^3 \ldots + 2^{n-1})$$

Setzt man $S = 1 + 2 + 2^2 + 2^3 + \ldots + 2^{n-1}$

so ist $2S = 2 + 2^2 + 2^3 + \ldots + 2^{n-1} + 2n$

also $2S - S = S = 2^n - 1$; somit

$$a_0 = 2^n a_n + (2c - b)(2^n - 1).$$

Daraus:

$$2^n a_n = a_0 - (2c - b)(2^n - 1)$$
$$2^n a_n = a_0 + (b - 2c)(2^n - 1)$$
$$a_n = \frac{a_0}{2^n} + b - 2c - \frac{b - 2c}{2^n}$$
$$a_n = b - 2c + \frac{a_0 - b + 2c}{2^n} = b - 2c + \frac{c}{2^n}$$

n ist $= \infty$, $2^n = \infty$, also

$$a_n = b - 2c.$$

In obigem Beispiel also $a_n = 8$.

Das heisst also: das venöse Blut würde bei Absperrung einer Lunge anstatt 14 pCt. nur 8 pCt. Sauerstoff enthalten, wenn die Absperrung keine weiteren Folgen für Circulation und Respiration nach sich zöge. Man vergleiche dazu jedoch die weiteren Ausführungen.

zieht, dass Athemmechanik, Sauerstoffverbrauch, Circulationsgeschwindigkeit die gleichen bleiben. Diese Voraussetzung verwirklicht sich jedoch nicht.

Zunächst muss die Athemmechanik sich ändern. In Folge des Abschlusses namentlich grösserer Lungenpartien muss neben dem Sinken des Sauerstoffniveaus ein Ansteigen des Kohlensäuregehaltes des Blutes erfolgen. Diese Steigerung muss einen erhöhten Reiz auf das Athemcentrum abgeben und in Folge dessen die Lungenventilation eine Steigerung erfahren. Dadurch kommt es zu einer stärkeren Abdunstung der Kohlensäure aus dem Blut, zu einer Steigerung des Sauerstoffgehaltes in den Lungenalveolen, also zu einer besseren Arterialisirung des Blutes. — Dieser Effect lässt sich ohne Weiteres aus dem Verhalten der Athemgrösse entnehmen, die ohne eine compensirende Steigerung geringer sein müsste als vor der Absperrung. Wenn sie nach der Absperrung eines grösseren Lungentheiles auch nur gegen vorher nicht gesunken ist, so muss die Ventilation der noch athmenden Partien eine energischere sein als zuvor. Wäre eine ganze Lunge abgesperrt und die Athemgrösse pro Minute wäre ungeändert geblieben, so müsste nun die Ventilation in der noch offenen zweiten Lunge doppelt so gross sein als vor der Absperrung.

Die compensirende Ventilationssteigerung giebt sich weiter an dem Verhalten der Gasspannungen in den Lungenalveolen zu erkennen. Geht die Athmung bei Absperrung eines Theils der Lunge vor sich, so müsste, wenn die Ventilation der respirirenden Lunge sich nicht änderte, die alveolare Sauerstoffspannung natürlich niedriger, die der Kohlensäure höher als normal liegen, und zwar aus doppeltem Grunde. Durch die venösere Beschaffenheit des Arterienblutes ist auch ceteris paribus das Venenblut stärker venös, also muss auch das in den Lungenalveolen aus der Vermischung der Blutgase mit der Athmungsluft resultirende Gasgemisch sauerstoffärmer und kohlensäurereicher sein. Dann aber ist ja die Ausnutzung der Lungenalveolenluft an Sauerstoff, ihre Anreicherung mit Kohlensäure um so stärker, je geringer ihre Menge ist, was gleichfalls zu einem Absinken des Sauerstoffgehaltes und zu einem Ansteigen der Kohlensäuremenge Anlass geben muss. — Wenn wir nun finden, dass die alveolaren Gasspannungen eines Lungentheils die gleichen sind wie vor der Absperrung oder sogar die Lungenluft reicher ist an Sauerstoff und ärmer an Kohlensäure, so beweist auch dies, dass die Steigerung der Athmung einen die Folgen der Absperrung compensirenden Effect gehabt hat.

Mit der Athemsteigerung geht nun aber noch ein weiterer Vorgang einher, nämlich eine Beschleunigung der Circulation. Wirkt die Athemsteigerung als solche auf das arterielle Blut, so die Beschleunigung des Blutstroms auf das Venenblut im Sinne einer Zunahme seines Sauerstoff- und einer Abnahme seines Kohlensäuregehaltes, also gleichfalls im Sinne einer Compensation gegen den Effect der Lungenabsperrung. Diese Wirkung wird gleichfalls um so energischer sein, je mehr das Athemvolumen gesteigert ist.

Endlich werden die Folgen der Lungenabsperrung aber noch dadurch complicirt, dass dabei auch der Sauerstoffverbrauch wächst.

Das muss schon auf Grund der Athemsteigerung geschehen, dann aber, insbesondere bei Personen, die noch nicht an die Versuche gewöhnt sind, durch eine gewisse Unruhe, die durch die verschiedenen Manipulationen herbeigeführt wird. Eine Durchsicht der am Schlusse befindlichen Generaltabelle giebt hierfür eine Reihe von Anhaltspunkten. Der gesteigerte Sauerstoffverbrauch, bezw. die ihn erzeugenden Muskelbewegungen wirken in individuell verschiedener Weise auf die Circulation. Bei allen zwar wird die Circulation beschleunigt, aber der Grad der Beschleunigung differirt. Bei dem Einen ist sie so erheblich, dass der Mehrverbrauch an Sauerstoff übercompensirt wird, d. h. die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes geringer als bei vollkommener Körperruhe ist, bei einem Anderen dagegen ist die Beschleunigung so gering, dass bei Muskelbewegungen die Ausnutzung stärker als bei Körperruhe ist. Ersterer Modus scheint der überwiegende zu sein. Auf die Einzelheiten werden wir noch zurückkommen.

Die Verhältnisse gestalten sich also ziemlich verwickelt. — Durch besondere Versuche haben wir uns zu orientieren gesucht, wie sich in Wirklichkeit die Dinge darstellen, wenigstens in Bezug auf die Sauerstoffspannung in den offenen Lungenabschnitten und somit für die Arterialisation des venösen Blutes.

Es handelt sich um die Beobachtungen 30, 31, 32, 34 der Generaltabelle, in denen wir Athemvolumen, Sauerstoffverbrauch, Spannung des Sauerstoffes und der Kohlensäure in den offenen Alveolen, also Spannung der Gase im arteriellen Blute vor und nach Absperrung grösserer Lungentheile vergleichend bestimmten. Die Ergebnisse sind auf den beiden folgenden kleinen Tabellen Va und Vb zusammengestellt.

Was in allen vier Versuchen nach der Absperrung eines Lungentheiles gesteigert ist — allerdings in sehr verschiedenem Maasse — das ist die Athemfrequenz und die Ventilationsgrösse pro Minute. Die Athemtiefe bleibt entweder nahezu gleich oder sie wird geringer. Daneben aber ändert sich meist auch der Sauerstoffverbrauch. Nur in einem der Versuche (No. 34) bleibt er constant, und zwar bei der Person Z., die schon zu vielen Versuchen gedient hatte und an alle Manipulationen gewöhnt war. In zweien steigt er erheblich, wohl durch die Unruhe, die mit der ungewohnten Situation und wohl auch mit dem Gefühl der verminderten Luftzufuhr zusammenhängt. Das Sinken des Sauerstoffverbrauches in Versuch 31 dürfte sich daraus herleiten, dass der Sauerstoffsverbrauchswerth vor der Absperrung kein normaler — bei der schwächlichen Frau von 54,5 kg würden 4,6 ccm auf das Körperkilo kommen — vielmehr auch hier durch die ungewohnte Situation des Versuches abnorm gesteigert ist, und dass im weiteren Verlauf des Versuches allmähliche Beruhigung eintrat.

Danach müssen natürlich die alveolaren Gasspannungen sich verschieden gestalten. In Versuch 29 an Z. ändert sich die alveolare Kohlensäurespannung so gut wie garnicht, der Werth für die Sauerstoffspannung in den offenen Alveolen liegt nach dem Abschluss der ganzen rechten Lunge um $^3/_4$ pCt. Sauerstoff niedriger, als zuvor, was mit dem gesteigerten Sauerstoffverbrauch zusammenhängt. Anders ist es in Ver-

such 34 an derselben Versuchsperson. Athemtiefe, Kohlensäurebildung, Sauerstoffverbrauch sind annähernd gleich geblieben, nur die Ventilation ist gesteigert. Demgemäss liegt hier die alveolare Sauerstoffspannung höher, die für die Kohlensäure niedriger nach dem Abschluss der Lunge, als zuvor.

Tabelle Va.

		Athemgrösse pro Min. in Lit. reducirt	Athemfrequenz	Athemtiefe ccm	Alveolare Spannung der Kohlensäure pCt.	Alveolare Spannung des Sauerstoffes pCt.
Versuch 29 Herr Z.	vor der Absperrung	5,159	19	303,61	5,50	14,07
	nach der Absperrung	5,480	21	292,06	5,56	13,24
Versuch 34 Derselbe	vor der Absperrung	4,333	18	250,00	5,57	14,33
	nach der Absperrung	5,200	21	247,62	5,03	15,01

In Versuch 31 muss bei gesteigerter Ventilation und dabei geringerem Sauerstoffverbrauch die alveolare Sauerstoffspannung nach dem Lungenabschluss natürlich höher liegen; in Versuch 32 ist der Sauerstoffverbrauch so colossal gesteigert, dass die Wirkung der abnorm gesteigerten Ventilation übercompensirt und dadurch die alveolare Sauerstoffspannung zum Sinken gebracht wird.

Tabelle Vb.

		Athemgrösse pro Min. in Lit. reducirt	Athemfrequenz	Athemtiefe cm	Alveolare Spannung der Kohlensäure pCt.	Alveolare Spannung des Sauerstoffes pCt.
Versuch 31 Frau Z.	vor der Absperrung	5,918	15	446,66	4,00	15,78
	nach der Absperrung	7,333	21	396,82	3,70	16,80
Versuch 32 Herr H.	vor der Absperrung	9,759	12	921,70	3,2	18,29
	nach der Absperrung	14,516	20	835,00	2,6	17,60[1]

Die vier Versuche zeigen also ein wechselndes Verhalten, aber sie zeigen auch, dass die Abweichungen in den Gasspannungen — besonders in den Sauerstoffspannungen — der respirirenden Alveolen nach Absperrung selbst einer ganzen Lunge, sich in so engen Grenzen halten, dass wesentliche Aenderungen im Sauerstoffgehalt des sich arterialisirenden Antheils des in's linke Herz eintretenden Blutes nicht zu Stande kommen können.

Es ergiebt sich aus vorstehenden Betrachtungen und Versuchen, dass jede Versuchsanordnung, die sich des Lungenkatheters bedient, allerdings gewisse Veränderungen setzen und Zahlenwerthe ergeben kann, die nicht der absolut genaue Ausdruck der normalen Spannungsverhältnisse der Blutgase bei voller Körperruhe zu sein brauchen. Aber, da diese Aenderungen in entgegengesetzten Richtungen wirken, so werden in einem

1) Abnorm hoher O_2-Verbrauch cf. die Generaltabelle.

Mittel aus einem grossen Zahlenmaterial die etwaigen Abweichungen sich ausgleichen, sodass dieses Mittel nicht wesentlich vom wahren Werthe abweichen wird.

Dass dies für unsere Mittelwerthe zutrifft, dafür spricht, dass — wie sich weiterhin zeigen wird — unsere am Menschen gefundenen Spannungswerthe, wenigstens die für die Kohlensäure des venösen Blutes auf demselben Niveau liegen wie die am Hunde nach anderer, und mit Bezug auf Complicationen einwandfreierer, Methode festgestellten (cf. S. 259). —

Um den Einfluss der Absperrung eines grösseren Lungentheiles noch nach einer anderen für uns wichtigen Richtung zu verfolgen, haben wir das Verhalten von Puls und Blutdruck vor und nach Abschluss eines Hauptbronchus untersucht.

Frau R. M., 42 Jahre alt; tracheotomirt.

Sitzend vor der Pinselung der Bronchialschleimhaut mit 10proc. Cocainlösung:

Puls: 92, 95, 94, 97, 93.

Blutdruck: 100, 100, 108, 105, 110 mm Hg.

Nach der Cocainisirung: Puls 100—105; Blutdruck: 120 mm.

" " " und mit in den rechten Bronchus eingeführten Katheter: Puls 107, 106; Blutdruck 120 mm.

Absperrung des Hauptbronchus rechts: **11** Uhr **40** Min. Die rechte Brustseite bleibt bei der Athmung zurück.

	Respirationsfrequenz: 19 —	Puls:	107, 106;	Blutdruck:	120	mm
		"	104	"	120	"
		"	106	"	121	"
11 Uhr **45** Min.		"	106, 106	"	125	"
		"	108, 106	"	122	"

11 Uhr **49** Min., also nach 9 Minuten, Absperrung aufgehoben; Katheter belassen, die rechte Seite athmet wieder.

Respirationsfrequenz:	18;	Puls:	106, 106;	Blutdruck:	120	mm	
"	18	"	106	"	125	"	M = ca. **122** mm.
"	18	"	106	"	119	"	
		"	108	"	123	"	

11 Uhr **56** Min. abermals die rechte Seite abgesperrt, diese bleibt wieder deutlich zurück; Patientin verhält sich vollkommen ruhig.

Respir.-Frequenz:	19;	Puls:	106;	Blutdruck:	112	mm	
"	18	"	106	"	123	"	M = ca. **120** mm.
"	18	"	104	"	118	"	
"	18	"	105	"	116	"	

Aufgemacht **12** Uhr **3** Min., also nach 7 Minuten.

Wie sich zeigt, blieb bei zweimaliger Ausschaltung der rechten Lunge einmal in der Dauer von 9, das andere Mal von 7 Minuten bei wiederholten Bestimmungen der Blutdruck sowohl, wie die Pulsfrequenz vollkommen ungeändert. Ein anderer Versuch zeigte, dass auch an der Pulscurve keine deutlichen Veränderungen nach der Absperrung eines Bronchus nachzuweisen waren. Es mag bemerkt werden, dass Patientin die Spannung des Ballons im Bronchus jedesmal fühlte, sich dabei aber stets vollkommen ruhig verhielt.

Im Gegensatz zur Absperrung einzelner Bronchien führt der Abschluss der ganzen Trachea mittelst Tamponkatheters fast regel-

mässig zu einer deutlichen Veränderung der Pulsfrequenz und zwar zu einer Verminderung (um 5—20 Pulse pro Min.); die gewöhnlich mit einer Steigerung des Blutdruckes (bis zu 25 mm Hg) einherging.

II. Ueber die Bestimmung der Gasspannungen in den respirirenden Alveolen.

Während wir die Gasspannungen in der geschlossenen Lunge durch Ansaugen eines Theiles der in derselben enthaltenen Luftmenge direct bestimmen können, ist dies bei den respirirenden Alveolen nicht möglich. Man könnte meinen, dass man analog der Entnahme aus dem geschlossenen Lungentheile auch hier die Luft durch einen Katheter direct gewinnen könnte. Bei der Kleinheit der in Betracht kommenden Lufträume, selbst wenn es sich nicht um die feinsten Bronchien handelt, und der relativ grossen Luftmenge, die zur Analyse gebraucht wird, ist es jedoch klar, dass beim Ansaugen Luft aus den benachbarten Bronchien und auch von oben her, aus den grösseren Luftröhren nachströmen und sich den etwa aus den Alveolen stammenden Antheilen beimischen muss. Man wird nie darauf rechnen können, auf diesem Wege sicher reine Alveolarluft zu bekommen, und wir haben uns auch durch einen dahin gerichteten Versuch davon überzeugt, dass durch die Anwendung eines Katheters in den offenen Luftwegen nichts zu erreichen ist. Wie wir noch bemerken wollen, brachten wir Anfangs an unserem Katheter noch ein drittes, sich oberhalb des Kautschukballons, also in den freien Bronchus öffnendes Rohr an, aus welchem Luft zur Controle etwaiger Unterschiede in der Zusammensetzung der Ausathmungsluft und der in den tiefen Wegen vorhandenen Luft entnommen werden sollte. Wir fanden jedoch kaum eine Differenz. Man muss also die alveolaren Gasspannungen rechnerisch aus der Exspirationsluft ermitteln.

Das geschieht unter Berücksichtigung des sogenannten „schädlichen Luftraumes“.

Der Begriff des schädlichen Luftraumes resultirt aus der Ueberlegung, dass von der inspirirten Luftmenge nur ein Theil bis in die Alveolen vordringt, ein anderer Theil, und zwar der zuletzt inspirirte, bleibt in den Bronchien, Trachea, Larynx und Mundhöhle, also in den luftzuführenden Wegen. Dieser letztere Antheil nimmt an der Respiration nicht theil, wird also durch die Vorgänge in der Lunge in seinem Gasgehalte nicht verändert. Mit ihm mischt sich nun die an Sauerstoff verarmte, an Kohlensäure angereicherte Luft der Lungenalveolen, wodurch natürlich die gesammte zur Exspiration kommende Luft in ihrer Zusammensetzung von der Luft der Alveolen abweichen und zwar an Sauerstoff reicher, an Kohlensäure ärmer werden muss. Man könnte meinen, dass diese verschiedene Herkunft und Beschaffenheit in der Exspirationsluft selbst derart zum Ausdruck kommen müsste, dass die verschiedenen Partien derselben verschieden zusammengesetzt sind; das ist jedoch nicht der Fall in Folge der innigen Durchmischung, welche die Luftmasse

beim Exspirationsacte erleidet[1]). A. Mosso[2]) hat die Berechtigung der Annahme eines solchen schädlichen Luftraumes im Thorax bestritten. Die Athemluft sollte, wie er an einem Modell nachwies, die Luft der Mund- bezw. Nasenhöhle durchdringen, ohne sich mit ihr zu mischen. Nun entspricht aber Mosso's Modell nicht den anatomischen Verhältnissen am Menschen. Würde es diesen aber auch entsprechen, so müsste die Alveolarluft doch mit der Luft der Bronchien und Trachea sich vermengen und dadurch der atmosphärischen Luft ähnlicher werden. Es würde also nur die Grösse des schädlichen Raumes verändert werden.

Diese Grösse, also die Menge der die Luftwege bis zu den Alveolen erfüllenden, der Athemluft bei der Exspiration sich beimengenden Luft ist nun schwieriger zu bestimmen. Auf Grund von Ausgusspräparaten fand A. Loewy dieselbe in Uebereinstimmung mit früheren Ergebnissen von Zuntz zu ca. 140 ccm und kam auf Grund physiologischer Beobachtungen bei Athmung O_2-armer Luft zu dem Resultate, dass dieselbe oberhalb 100 und unterhalb 150 ccm liegen müsse. In Loewy's Versuchen war schon die Annahme von 160 ccm nicht mehr zulässig; dass etwa ein höherer Werth angenommen werden sollte, kann durch die einfache Beobachtung widerlegt werden, dass häufig, selbst bei nicht beschleunigter Athmung, Athemzüge von 200 ccm zur Beobachtung kommen; hier würden bei einer Annahme von z. B. 175 ccm für den schädlichen Raum und selbst 20 Athemzügen pro Minute nur ca. 5 ccm O_2 pro Athemzug und 100 ccm O_2 pro Minute in die Alveolen dringen, d. h. weniger als die Hälfte des Sauerstoffverbrauches eines erwachsenen Menschen.

Viel eher wäre anzunehmen, dass der schädliche Luftraum kleiner ist als 140 ccm.

Durch unsere Versuchsanordnung und Vergleichung ihrer Resultate sind wir jetzt in der Lage, eine Controle an diesen Werth anzulegen, wie dies bisher noch nie möglich gewesen ist. Sie ist gegeben in dem Vergleiche der Spannung der CO_2 in der abgeschlossenen venösen Lunge mit der in der offenen Lunge zu berechnenden, unter der Annahme verschiedener Grössen für den schädlichen Raum. Es ist selbstverständlich, dass die CO_2-Spannung in den respirirenden Alveolen niedriger sein muss als in den geschlossenen Alveolen, wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, dass der Gaswechsel durch die Lungenwand nach physikalischen Gesetzen verlaufe. Das wird allerdings von Bohr bestritten. Wir werden die Berechtigung seines abweichenden Standpunktes später (cf. S. 262 ff.) besprechen, bemerken jedoch schon hier, dass wir ihn nicht für so sicher erwiesen halten können, dass wir die mannigfach gestützte physikalische Anschauung aufgeben müssten.

Wenn wir nun aus dem CO_2-Gehalt der Exspirationsluft und unter Zugrundelegung eines schädlichen Raums bestimmter Grösse den CO_2-Gehalt der offenen Lunge berechnen und ihn gleich oder gar höher finden

1) Loewy, Ueber die Bestimmung der Grösse des „schädlichen Luftraums“ im Thorax und der alveolaren Sauerstoffspannung. Pflüger's Archiv. Bd. 58. S. 416.

2) Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen. S. 307.



als den der geschlossenen, so muss der schädliche Raum zu gross angenommen sein.

Auf Grund der Differenzen der Sauerstoffspannung lässt sich eine analoge Betrachtung nicht sicher ausführen, da der O_2-Gehalt der abgeschlossenen Lunge gegenüber der O_2-Spannung des arteriellen Blutes ein so niedriger ist, dass selbst die Annahme eines unmöglich grossen schädlichen Raumes besonders bei tiefer Athmung sich kein widersinniges Resultat zu ergeben braucht.

Nehmen wir diesbezüglich ein Beispiel aus unserer Beobachtungsreihe vorweg.

Die Formel für die Berechnung der alveolaren CO_2-Spannung lautet:

$$Ta = 140 \times 0 + (T - 140)x,$$

wo T die Athemtiefe, a den Procentgehalt der Exspirationsluft an Kohlensäure, x den Procentgehalt der Alveolarluft an CO_2 bezeichnet.

Bei einem 16jährigen Knaben (cf. Vers. 6 GT.) fand sich die CO_2-Spannung der abgeschlossenen Lunge zu 5,338 pCt., der Procentgehalt der exspirirten Luft war 3,603 pCt., die Athemtiefe betrug 290 ccm. Bei Annahme von 140 ccm würde sich nach vorstehender Formel die alveolare CO_2-Spannung zu 6,96 pCt. berechnen; auch 125 ccm sind noch zu viel, da bei ihrer Annahme die alveolare CO_2-Spannung 6,3 pCt. betragen, also auch noch höher als die venöse CO_2-Spannung liegen würde, und selbst bei 100 ccm würde die CO_2-Spannung in den offenen Alveolen 5,5 pCt. sein.

In einem 2. Falle (cf. Vers. 11 GT.) betrug die CO_2-Spannung im abgeschlossenen Lungenstücke 5,67 pCt., die Athemtiefe 380, der CO_2-Procentgehalt der Exspirationsluft 3,54 pCt., woraus sich bei Zugrundelegung von 140 ccm eine CO_2-Spannung von 5,6 pCt. ergeben würde. Diese ist jedoch nahezu die gleiche wie die im abgesperrten Lungenstücke vorhandene, sodass also die Kohlensäurespannung im arteriellen und venösen Blute fast gleich wäre.

In den angezogenen Fällen muss also der schädliche Raum zum Theil erheblich tiefer als 140 ccm liegen, was sich im ersteren Falle aus der noch unvollkommenen Entwicklung der Athmungsorgane, im zweiten aus dem Umstande erklärt, dass der Patient tracheotomirt war und somit Mund-Rachenhöhle und Kehlkopf fortfielen. Ebenso ergiebt auch eine analoge Berechnung der beiden Versuche 13 und 14 an Z., dass der schädliche Luftraum selbst zu 125 ccm angenommen zu hoch ist und er höchstens 100 ccm betragen kann. Bei der Annahme von 125 ccm nämlich würde die CO_2-Spannung in den athmenden Alveolen etwas über 7 pCt. liegen müssen, während in den geschlossenen Alveolen alle Werthe mit Ausnahme eines unter 7 pCt. liegen, was natürlich nicht möglich ist. Die nothwendige Annahme von 100 ccm für den schädlichen Raum scheint berechtigt, wenn wir berücksichtigen, dass wir es bei Z. mit einem kleinen Individuum zu thun haben, dessen Lungen, wie sich auch aus dem Ausmaasse seiner Vitalcapacität ergiebt, ein kleines Volumen haben. Z. ist nur 155 cm lang, wiegt 47 kg und hat eine Vitalcapacität von 2192 ccm.

Diese Beispiele sowie unsere weiteren Erfahrungen weisen darauf hin,

dass der schädliche Raum mit 140 ccm einen Maximalwerth darstellt und dass die gewöhnliche Vorstellung über seine Grösse die Wirklichkeit übertrifft.

Die Beeinflussung der alveolaren O_2-Spannung durch die Grösse des schädlichen Raumes ist, wie wir schon angedeutet haben, eine viel geringere und bezüglich der weiteren Auswerthungen weniger bedenklich. Ihre Berechnung geschieht ganz analog jener der CO_2-Spannung nach der Formel

$$Ta = 140 \times 21 + (T - 140)x,$$

wo T wieder die Athemtiefe, a den Procentgehalt der exspirirten Luft an Sauerstoff, x den in den Lungenalveolen bedeutet.

Für unsere Versuchsbedingungen kommt noch in Betracht, dass sich durch die Einführung des Katheters und die Absperrung einzelner Bronchien der schädliche Luftraum noch weiter verkleinert. Eine und zwar erhebliche Beschränkung erfährt er in denjenigen Versuchen, in welchen durch eine Trachealcanüle geathmet wurde, denn hier fallen ja Mundhöhle, Fauces und Larynx nebst dem obersten Abschnitte der Trachea fort (cf. obiges Beispiel). Den Raum, den der Katheter mit aufgeblasenem Tampon einnimmt, haben wir direct gemessen, das Lumen der hinter dem Tampon gelegenen abgeschlossenen Bronchien können wir nur schätzen. Ebenso müssen wir uns bezüglich des Inhaltes von der Mundhöhle bis zum oberen Trachealabschnitte mit einer Schätzung begnügen. Wir setzten dafür ca. 25 ccm ein. Unter diesen Annahmen wurde der schädliche Raum in den einzelnen Versuchen, wie die Generaltabelle es angiebt, jeweils angesetzt.

Es wurde schon darauf hingewiesen, und bei einer dahingehenden Berechnung des im Folgenden mitgetheilten Zahlenmaterials lässt sich das noch klarer im Einzelnen erweisen, welch erheblichen Einfluss die Grösse des schädlichen Raumes insbesondere bei flacher Athmung auf die Berechnung der Gasspannungen in den Alveolen hat.

Demnach kann es sich bei den auf die Spannung in den athmenden offenen Alveolen bezüglichen Zahlen nur um, allerdings sehr wahrscheinliche Näherungswerthe handeln.

E. Experimenteller Theil.

I. Ueber das Verhalten der Blutgasspannungen beim Menschen.

1. Uebersicht über die von uns ausgeführten Versuche. — Angaben über die einzelnen Versuchsindividuen. — Versuchsbeispiel.

Wir haben bisher an 11 Personen den Lungenkatheterismus in 34 Versuchsreihen, den Katheterismus mit gleichzeitiger Bestimmung des Gaswechsels in 20 Versuchsreihen ausgeführt. Davon misslangen am ersten Versuchstage in Folge noch nicht genügend beherrschter Technik 2 Versuchsreihen an je einer Person und später noch einige weitere in Folge reichlicher Schleimansammlung in den Luftwegen, Hustenbewegungen, Platzen des Tampons und anderer Zufälle.

Weiter kommen hiervon 4 Versuchsreihen, Versuch 1, 8, 10, 27

der folgenden Generaltabelle, in Abzug, in denen der Tampon offenbar nicht vollkommen abschloss. Es bleiben somit als verwerthbar **26** Versuchsreihen an **10** Personen. Von diesen waren 3 weiblichen und 7 männlichen Geschlechtes; alles waren erwachsene Individuen mit Ausnahme eines 16jährigen halberwachsenen Knaben. Durch die normalen Wege wurde der Katheter eingeführt und in die Gasuhr geathmet bei 3 Personen, bei 2 weiteren Personen wurde je einmal der Katheter durch die Tracheotomieöffnung luftdicht eingeführt, während durch den Mund in den Gasometer geathmet wurde, bei den übrigen 5 Personen wurde theils auf diesem Wege, theils von der Tracheotomiewunde aus ein Lungentheil abgeschlossen und der Gaswechsel untersucht.

Wir geben zunächst einen Bericht des somatischen Verhaltens der einzelnen Personen, wobei wir nur die für unsere Zwecke belangreichen Umstände anführen, und schliessen daran in extenso als Beispiel die Wiedergabe des Protokolls eines Versuches.

Eine Uebersicht aller Versuche findet sich in der am Schlusse befindlichen Generaltabelle, die alle zur Controle der Rechnungen erforderlichen Einzeldaten enthält.

Person 1. Herr C...y (cf. in der Generaltabelle die Versuche No. 1, 2, 8). 30jähriger Mann, Körpergrösse 156,5 cm; Körpergewicht seit Jahren annähernd constant 43 kg, keine hereditären Antecedentien. Aus seiner Kindheit wird häufiges Fieber aus unbekannten Ursachen angegeben. Seit seinem 14. Jahre war er als Weber an einem Handwebstuhle beschäftigt. Im Jahre 1893 trat zunehmende Schwäche der Muskulatur, insbesondere der Beine auf; er musste seine Beschäftigung aufgeben. Wiederholt an verschiedenen Anstalten untersucht, steht er seit Oktober 1897 in Beobachtung und Behandlung der k. k. III. medic. Universitätsklinik in Wien. Schon damals konnte die Diagnose auf Dystrophia musculorum progressiva gestellt werden. In den beiden letzten Jahren ist der Zustand nahezu stationär. Die Atrophie der Muskulatur betrifft namentlich den Schultergürtel, überdies ist auch die Muskulatur der Arme und Oberschenkel in hohem Grade atrophisch. Mässige Kyphoskoliose nach rechts in der Höhe des 5. bis 6., und nach links in der Höhe des 10. Brustwirbels. Es würde zu weit führen, auf die Atrophien sowie die betreffenden Functionsstörungen des Genaueren einzugehen. Wenn sich Patient vom Boden erheben will, so klettert er in der bekannten, für diese Fälle charakteristischen Weise an sich hinauf. Die Function des Diaphragmas ist, wie auch radioskopisch festgestellt wurde, ungestört. Lungen- und Herzbefund vollständig normal. Pulsfrequenz 72, Respirationsfrequenz 16, Blutdruck 85, Vitalcapacität 2510 ccm bei 22° C.

Person 2. Frau Z...a (cf. in der Generaltabelle die Versuche No. 3 und 31). 35jährige Frau, Körpergewicht 54 kg, Körpergrösse 160 cm. Keine hereditären Antecedentien. 8 Geschwister leben und sind gesund. In der Kindheit Masern, sonst keine Erkrankungen. 1887 stand sie wegen eines luetischen Exanthems an der Klinik für Syphilis in Behandlung. 1889 abermals Erscheinungen von Lues und Drüsenschwellung am Halse. Unter specifischer Therapie vollständiger Rückgang dieser Symptome. Sie hat 5 Mal geboren, davon zwei Frühgeburten, ein Kind starb im 7. Lebensmonate, zwei Kinder leben und sind gesund.

April 1901 erkrankte sie unter Heiserkeit und zunehmender Athemnoth, weshalb sie zunächst ambulatorisch behandelt wurde. Unter Zunahme dieser Beschwerden traten subchordale Infiltrate unter beiden Stimmbändern mit hochgradiger Verengerung der Glottis auf. Am 16. April 1901 Tracheotomie an der k. k. III. med. Universitätsklinik; Jodbehandlung, Schmierkur; am 23. Mai 1901 gebessert entlassen. Wegen Stenosirung der Glottis wird sie neuerlich vom 23. September bis 9. December 1901



in die Klinik aufgenommen, während welcher Zeit Patientin bougirt wurde; bedeutende Besserung, trägt jedoch noch die Canüle. Dann Dilatationsbehandlung mittelst O'Dwyer'scher Tuben, welche zweimal durch 6 Wochen in continuo im Kehlkopfe belassen wurden. Februar 1903 Kehlkopflichtung annähernd von normaler Weite, volle Beweglichkeit der Stimmbänder, gute Sprache. Aus äusseren Gründen trägt Patientin noch immer die Canüle, wie wohl sie gegenwärtig vollständig sufficient auch per vias naturales athmen kann. Im Kehlkopfe keinerlei Zeichen des stattgehabten Processes zu erkennen. Larynx von normaler Weite, Stimmbänder prompt beweglich. Die Untersuchung von Lunge und Herz ergab stets normalen Befund, niemals Bronchitis. Pulsfrequenz im Mittel 86; Respirationsfrequenz 19. Befund am 20. Oktober 1904 der gleiche, die Canüle wird definitiv entfernt.

Person 3. Frau Schieb... (cf. in der Generaltabelle die Versuche 4, 20, 21, 24). 49jährige Frau, keine hereditären Antecedentien, Körpergewicht 47 kg. Von 6 Geschwistern starb eine Schwester im Anschlusse an eine Geburt. Als Kind Scharlach; von ihrem 24. Lebensjahre an kränklich. Mit 20 Jahren verheirathet, 2 Jahre später Erscheinungen von Lues mit specif. Exanthem. Mit 34 Jahren wegen Parametritis behandelt. In den letzten Jahren wiederholt Gelenkschmerzen, am 7. August 1901 Heiserkeit; 1. Oktober 1901 abermals Heiserkeit und zunehmende Athembeschwerden, welche am 24. Oktober die Tracheotomie nothwendig machen. Es bestand damals eine, die linke Larynxhälfte einnehmende gummöse Infiltration mit bedeutender subchordaler Schwellung. Ein Theil dieser Erscheinungen ging unter specifischer Behandlung zurück, jedoch blieben mässige Schwellung der linken aryepiglottischen Falte, sowie geringe Beweglichkeit der linken Seite noch lange bestehen. Gebessert entlassen, kam Patientin erst wieder Winter 1902 an die Klinik zurück. Dilatationsbehandlung. In weiterer Folge abermals Erscheinungen von Perichondritis mit Exfoliation nekrotischer Theile des Ringknorpels. Seither wesentliche Besserung; Pat. vermag bei Körperruhe per vias naturales zu athmen; steht gegenwärtig zwecks Erweiterung des Kehlkopfes wieder in Behandlung. Keine luetischen Manifestationen mehr. Lungenbefund normal, auch die Untersuchung des Herzens ergiebt normale Verhältnisse. Sommer 1904 Zunahme des allgemeinen Ernährungszustandes, keine Erscheinungen von Katarrh. Körpergewicht 47,5 kg.

Person 4. Herr X. (cf. in der Generaltabelle die Versuche No. 5 und 11). 65jähriger Mann, keine hereditären Antecedentien. Otitis media mit 13 Jahren, mit 31 Jahren Rippenfellentzündung, auch soll er an Husten und Nachtschweissen gelitten haben. Im Jahre 1901 bestanden zweimal Athembeschwerden, die anfallsweise auftraten; Genaues darüber nicht zu ermitteln. Patient kam wegen hochgradiger Athemnoth am 2. Oktober 1902 in die Klinik, die Beschwerden waren vor ca. 5 Tagen ohne erkennbare Veranlassung aufgetreten. Laryngoskopisch die Erscheinungen von Perichondritis mit bedeutender Stenosirung des Kehlkopfes. Tracheotomie am 3. Oktober. Seitdem trägt Patient die Canüle, wenn er auch, jedoch ungenügend, per vias naturales athmen kann. Schon damals konnte Emphysem bei kleiner Herzdämpfung, sowie mässige Bronchitis constatirt werden. Er wurde mit Canüle am 21. Oktober entlassen. Seither steht er wegen zeitweise stärkerer Bronchitis und Beschwerden, die wohl auf Emphysema pulmonum zu beziehen sind, in ambulatorischer Behandlung. Im Frühjahr 1904 Oedeme der Beine, welche den Sommer über anhielten, jedoch gegenwärtig zurückgegangen sind. Aus dem Status ist noch hervorzuheben, dass bei dem 165 cm grossen wohlgenährten Patienten eine hochgradige arcuäre Kyphose der oberen Brustwirbelsäule besteht. — Letzter Befund am 20. Oktober 1904: Keine Oedeme der Beine, Emphysema pulmonum, Herzdämpfung klein, Herztöne schwach, Pulsfrequenz regelmässig, 66, Respirationsfrequenz 20—24, Brustumfang in der Mammillarlinie 104 cm. Keine auffallende Sklerose der Arterien; Leber und Milz nicht vergrössert. Wog früher gewöhnlich 72—74 kg, gegenwärtiges Körpergewicht 84 kg. Stark entwickelter Panniculus adiposus.

Person 5. I. E. (in der Generaltabelle mit Knabe Y. bezeichnet, cf. Versuch 6). 16 Jahre alt, Körpergewicht 52 kg, Körpergrösse 161 cm, wenig entwickelt. Eltern und 4 Geschwister des Patienten leben und sind gesund. Mit 6 Jahren Diphtherie und Varicellen; schon damals wurde ein Vitium cordis constatirt. Winter 1901 zum ersten Male an der k. k. III. med. Universitätsklinik in Wien in Beobachtung. Danach fühlte er sich durch ca. 1 Jahr vollkommen wohl. Später traten wieder Herzklopfen und Athembeschwerden, namentlich bei körperlicher Arbeit auf; Januar 1902 durch längere Zeit wegen dieser Erscheinungen in der Klinik. Lungenbefund normal. Im Bereiche des zweiten Intercostalraumes rechts eine systolische, sehr lebhafte Pulsation, deutliches Schwirren daselbst und verstärkter diastolischer Ton fühlbar; dementsprechend systolisches Geräusch mit Punctum maximum im zweiten Intercostalraume, Hypertrophie des linken Ventrikels. Es handelt sich um eine Stenose im Verlaufe der aufsteigenden Aorta vor dem Abgang der Arteria anonyma. Es bestehen keine Compensationsstörungen, kein Eiweiss im Harne. Gebessert entlassen, lag er dann Februar 1903 durch 3 Monate im Spital zu Venedig, woselbst Pericarditis bestanden haben soll. Seither häufiger Herzklopfen, sowie Erscheinungen von Hirnanämie, mässiges Oedem der Beine, leichte Cyanose, im übrigen der Herzbefund der gleiche. Unter Bettruhe gehen die genannten Erscheinungen zurück, Pulsfrequenz 90, regelmässig, Blutdruck 75—80 mm, Respirationsfrequenz 24.

Person 6. Herr N. (cf. in der Generaltabelle die Versuche No. 9, 10 und 12). 66jähriger Mann, Körpergewicht 52 kg, Körpergrösse 171 cm, keine hereditären Antecedentien. Als Kind stets gesund; in den Jahren 1872, 1881, sowie 1891 vorübergehend Hämoptoë, woran sich stets mehrtägiges Krankenlager anschloss. Im Jahre 1896 rechtsseitige Lungenentzündung. Sucht die k. k. III. med. Universitätsklinik in Wien am 30. December 1903 wegen Erscheinungen von Athemnoth auf. Larynxbefund: Arygegend beiderseits geschwollen, leicht ödematös; das linke Taschenband von einem grau-röthlichen, unebenen Tumor eingenommen, in welchen auch das linke Stimmband einbezogen ist. Das rechte Stimmband infiltrirt und leicht exulcerirt; Glottis hochgradig verengert. Tracheotomie; fieberloser Verlauf, Gewichtszunahme. Lungenbefund unbestimmt; im Sputum keine Tuberkelbacillen. Gebessert entlassen am 4. Februar 1903. N. sucht wiederholt ambulatorisch die Klinik auf; er wird neuerdings Ende Januar 1904 wegen stärkeren Hustens, mässiger Fieberbewegung und Abmagerung aufgenommen. Trotz entsprechender Behandlung allmähliche Verschlechterung des Zustandes, wobei sich ein Zerstörungsprocess im Bereiche des Kehlkopfes entwickelte. Von Seiten der Lunge und des Herzens keine Erscheinungen, Pulsfrequenz 78, regelmässig. Unter Steigerung der Fieberbewegung und Zunahme des gangränösen Processes im Kehlkopfe Exitus letalis am 21. März 1904.

Sectionsbefund: Jauchiger Zerfall im Bereiche der linken Pharynxhälfte gegen das Ligament. aryepiglott. sinistrum sich erstreckend; anschliessende recente Lobulärpneumonie beider Lungenunterlappen in Form sehr zahlreicher kleiner und kleinster eitriger Herde; obsolete Tuberculose beider Lungenspitzen. Auch mikroskopisch war in Folge des jauchigen Zerfalles der untersuchten Stellen die Frage, ob Tuberculose oder Neoplasma des Kehlkopfes vorlag, nicht sicher zu beantworten.

Person 7. Herr Zimm ... (cf. in der Generaltabelle die Versuche 13 bis 19, 22, 23, 29, 33, 34). 30jähriger Mann, Körgergewicht 46 kg, Körpergrösse 177 cm. Knochenbau und Muskulatur mässig entwickelt, Panniculus adiposus fehlend. Mutter an einer Lungenkrankheit gestorben. War bis zum Jahre 1898 stets vollkommen gesund, dann leichte Athembeschwerden, die sich November 1899 wesentlich steigerten und die Tracheotomie nothwendig machten. Kam am 4. Oktober 1899 das erste Mal an die k. k. III. med. Universitätsklinik in Wien, woselbst ausgeheiltes Sklerom im Bereiche des Nasenrachenraumes und Stenosirung des Kehlkopfes durch subchordale, skleromatöse Infiltrate constatirt wurde. Erfolgreiche Dilatationsbehandlung. Gebessert entlassen am 28. Februar 1900; im weiteren Verlaufe gelingt es sogar, die

Trachealfistel zu schliessen. Recrudescenzen des Skleromprocesses im Kehlkopfe machen jedoch an anderem Orte eine neuerliche Tracheotomie nothwendig. Seit dem Schuljahre 1903 ist Patient wieder in der III. med. Klinik. Er athmet durch die Canüle, vermag aber in der Ruhe, sowie wenn durch einige Wochen Bougirungen des Kehlkopfes ausgeführt werden, auch genügend per vias naturales zu athmen. Lungenbefund ergab früher vollständig normale Verhältnisse und lässt auch gegenwärtig weder bezüglich Percussion, noch Auscultation Differenzen in Bezug auf beide Seiten erkennen. Kein Husten, kein Sputum, Patient ist stets fieberfrei. Anfangs Juli 1904 entlassen, kommt er am 29. Juli mit Erscheinungen von Botulismus wieder an die Klinik. Es bestand hochgradiger Icterus und Fieberbewegung bis 40°; nach zwei Wochen vollständiger Rückgang dieser Erscheinungen. Der übrige Befund unverändert. Körpergewicht constant um 47 kg schwankend, Pulsfrequenz 76, Respirationsfrequenz 20. Im Bereiche der Trachea und der Bronchien keine Veränderungen. Vitalcapacität stehend 2043 ccm bei 17,2° C.

Person 8. Herr Hautz . . . (cf. in der Generaltabelle den Versuch 32). 28jähr. Mann, keine hereditären Antecedentien, mit 7 Jahren Masern. Im Jahre 1898 wegen Erscheinungen von Gallensteinkolik vorübergehend in spitalärztlicher Behandlung. Nach einem Sturze vom Rade Schmerzen im rechten Kniegelenke, derentwegen er die Klinik aufsucht. Körpergewicht 57,5 kg, gross, von kräftigem Knochenbau, schwächlicher Muskulatur, geringem Panniculus adiposus. Lungen- sowie Herzbefund normal. Puls 78, rythmisch, Respirationsfrequenz 20. Vom 26. Mai bis 25. Juni 1904 wegen Erscheinungen von Muskelrheumatismus neuerlich in klinischer Behandlung.

Person 9. Frau R. M. (cf. in der Generaltabelle den Versuch 35). 43jährige Frau, Körpergewicht 44 kg, keine hereditären Antecedentien. Vor ca. 10 Jahren begann Heiserkeit aufzutreten, bald darauf entwickelte sich eine geschwulstförmige Verdickung und Verhärtung beider Nasenflügel, die allmählich zunahm. Skleroma nasi pharyngis et laryngis cum stenosi. Wurde an verschiedenen Kliniken behandelt. In der k. k. III. med. Universitätsklinik in Wien steht sie seit 25. Januar 1904 in Beobachtung, daselbst erfolgreiche Dilatation der Nase und des Kehlkopfes vor 2 Jahren. April 1904 kommt sie abermals wegen hochgradiger Athemnoth in die Klinik, welche, in gleicher Weise behandelt, zum Schwinden gebracht wurde, auch Nasenleiden gebessert. Keine Dyspnoe, kein Husten. Sommer 1904 macht hochgradige Stenosirung des Kehlkopfes die Tracheotomie nothwendig. Im Bereiche der Nasenflügel neuerdings Skleromknoten, welche unter anderem auch der Lichtbehandlung (nach Finsen), jedoch ohne wesentlichen Erfolg, unterzogen wurden. Gegenwärtig Athmung durch die Canüle, Dilatationsbehandlung des Kehlkopfes. Lungenbefund vollkommen normal. Bei wiederholter Untersuchung keine Tuberkelbacillen. Auch die Untersuchung des Herzens ergab normale Verhältnisse. Puls regelmässig 80.

Person 10. Herr Pet... (cf. in der Generaltabelle die Versuche 25—28 und 30). 38jähriger Mann, Körpergewicht 65 kg. Vor 10 Jahren Hämoptoë, später Rippenfellentzündung, wird Mai 1904 wegen Perichondritis laryngis tuberculosa mit Oedem aufgenommen, welche schon früher die Tracheotomie nothwendig gemacht hatte. Infiltration beider Lungenspitzen, im Sputum Tuberkelbacillen. Gegenwärtig hat er an Körpergewicht zugenommen, nur mässiger Husten; Larynxbefund unverändert, es besteht perichondritische Schwellung. Am Herzen normaler Befund.

Person 11. Frau Y., 58jähr. ledige Frau, Körpergewicht 51,5 kg, ohne hereditäre Antecedentien. Mit 16 Jahren Masern; in der Folgezeit 4 Mal Rothlauf. In ihrem 43. Jahre traten das erste Mal Erscheinungen von secundärer Lues auf, weiter im Jahre 1898 gummöse Infiltrate in der Nase und am harten Gaumen; Athembeschwerden seit 1899, welche im Laufe der Jahre allmählich zunehmend, vor 3 Monaten an anderem Orte die Tracheotomie nothwendig machten. Sie wird am 23. December 1902 in die k. k. III. med. Universitätsklinik aufgenommen. Von Seiten des Herzens und der Lunge keine Veränderungen, Puls regelmässig 80, Respirationsfrequenz 20.

Narbige Verengerung, ca. 5 cm unterhalb der trachealen Fistelöffnung. Während ihres Spitalaufenthaltes entwickelte sich von der trachealen Fistelöffnung ausgehend, ein über das Gesicht und die Kopfhaut hin fortschreitendes bullöses Erysipel, welches von hohem Fieber begleitet war; unter den Erscheinungen von Dyspnoe und Herzschwäche am 2. Januar 1903 Exitus letalis. —

Sectionsbefund: Alte luetische Veränderungen mit Bildung ziemlich ausgedehnter Schleimhautnarben im Nasenrachenraum und der Trachea; überdies Narben sowohl im Gebiete des rechten, als auch insbesondere des linken Hauptbronchus mit Bildung einer callösen Strictur knapp über dem Abgange des linken Oberlappenbronchus; Stenose der Trachea, kleiner Canülendecubitus in der Schleimhaut der vorderen Trachealwand. Erysipel vom Halse über den Rücken reichend (2 Tage alt). (Der übrige Sectionsbefund bietet kein weiteres Interesse.)

Wir haben also im Ganzen bei 11 Patienten Katheterversuche ausgeführt, wovon 7 Männer und 4 Frauen betreffen. Bei einer dieser, Versuchsperson 9, ist der Lungenkatheterismus nur zur Untersuchung des Pulses und Blutdruckes während der Absperrung einer Lunge ausgeführt worden. Bezüglich des somatischen Zustandes ist zu bemerken, dass mit Ausnahme von 3 Fällen — betreffend den Mann X. No. 5 und 11 der Generaltabelle, den Mann N. No. 9, 10, 12 und den Knaben Y. No. 6 — für sämmtliche Untersuchte normaler Lungen- und Herzbefund angenommen werden kann. Bei dem Knaben Y. besteht ein evidentes Vitium cordis, bezw. eine Stenose der Aorta, welche jedoch zur Zeit seiner Untersuchung vollständig compensirt war. Bei dem Manne X. handelt es sich um Lungenemphysem und zusammengehalten mit der Kyphose, sowie den temporären Oedemen wohl um entsprechende Veränderungen am Herzmuskel, wiewohl keine Arhythmie besteht. Bei dem Kranken N. waren bei der Nekroskopie obsolete tuberculöse Herde in beiden Lungenspitzen zu constatiren.

Versuchsbeispiel.

Fall No. 31 der Generaltabelle.

Patientin Frau Z...a, 32 Jahre alt, Körpergewicht 54,5 kg (bezgl. der anamnestischen Daten vergl. S. 233). Blutdruck bei ruhigem Sitzen im Mittel 105 mm Hg, Pulsfrequenz während des Versuches 135—138. Hämoglobingehalt nach Fleischl 100 pCt. Sauerstoffcapacität in 100 ccm Blut 17,18 ccm; Zahl der rothen Blutkörperchen 5,2 Mill.; spec. Gew. des Blutes 1062,5. Katheter eingeführt, aber nicht aufgeblasen. Katheter endet 16,5 cm unterhalb der Trachealöffnung im rechten Hauptbronchus. — Barom. 750,65 mm.

	St. u.	Min.	Stand der Gasuhr	Differenz in l	Athemfrequenz pro Min.	Mittlere Temperatur der Luft in der Gasuhr	
A.	9	48	89,8	7,2			
	9	49	97,0	6,6			
	9	50	103,6				
	9	51	109,8	6,2	15		
	9	52	115,8	6,0			
	9	53	122,5	6,7	14	23,5°	Probenahme
	9	54	129,6	7,1	15		
	9	55	136,7	7,1			

Pause, Absperrung der rechten Lunge durch Aufblasen des Tampons am Katheter.

	St. u. Min.		Stand der Gasuhr	Differenz in l	Athem-frequenz pro Min.	Mittlere Temperatur der Luft in der Gasuhr	
B.	10	0	6,6	7,8			
	10	1	14,4	8,8			
	10	3	23,2				
	10	4	30,8	7,6	20		
	10	5	39,3	8,5	20	24,3 °	Probenahme
	10	6	47,3	8,0	22		
	10	7	54,8	7,5			

Analyse der Probe A.

69,815 ccm nach Anbringung der Caliber- und Thermobarometer-Correcturen,
67,687 „ „ Kohlensäureabsorption, d. h. 3,049 pCt. CO_2,
55,855 „ „ Sauerstoffabsorption, d. h. 16,947 pCt. O_2 absorbirt.

Mittleres Athemvolumen pro Minute 6,7 l, red. 5,918 l. Frequenz 15, Athemtiefe 446,7 ccm, Gesammtkohlensäureproduction 180,45 ccm, Gesammtsauerstoffverbrauch 251,77, R.-Q. = 0,716. —

Analyse der Probe B.

71,285 ccm nach Anbringung der Caliber- und Thermobarometer-Correcturen,
69,324 „ „ Kohlensäureabsorption, d. h. 2,751 pCt. CO_2,
56,594 „ „ Sauerstoffabsorption, d. h. 17,857 pCt. O_2 absorbirt.

Mittleres Athemvolumen pro Minute 8,333 l, red. 7,33, Frequenz 21, Athemtiefe 396,8 ccm, Gesammtkohlensäureproduction 201,66 ccm, Gesammtsauerstoffverbrauch 232,89, R.-Q. = 0,865.

Proben aus der abgeschlossenen Lunge werden entnommen 9 Min. 30 Sec. und 12 Min. 30 Sec. nach Beginn der Absperrung.

	Probe I.	Probe II.
	80,10 ccm Gas	59,45 ccm Gas
nach Absorp. der CO_2	76,518 „ = 4,472 pCt. CO_2	56,557 „ = 4,863 pCt. CO_2
„ „ des O_2	71,482 „ = 6,313 „ O_2	53,257 „ = 5,555 „ O_2

2. Ueber die Schnelligkeit des Gasaustausches zwischen dem Blute und der Luft abgesperrter Lungentheile.

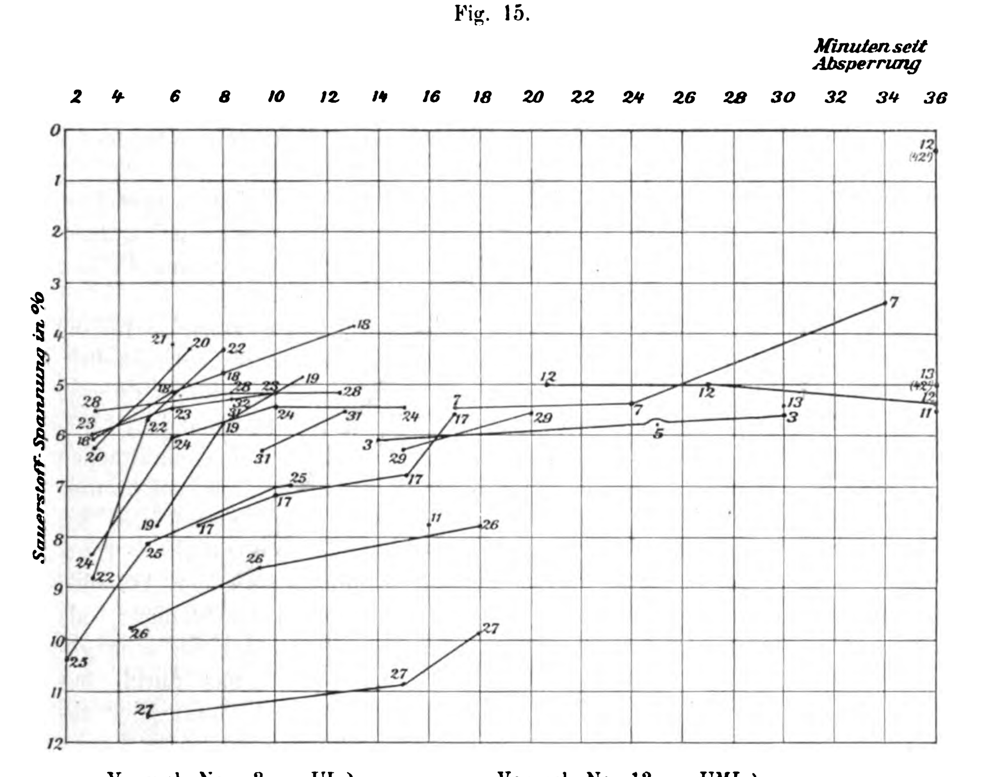
Aus den alten bereits oben citirten Versuchen Wolffberg's am Hunde ergab sich, dass Spannungsgleichgewicht zwischen den Gasen eines abgesperrten Lungenstückes und den des venösen Blutes sehr rasch, innerhalb weniger Minuten, erfolgte. Wir bemühten uns auch für den Menschen diese Zeit festzustellen und haben zu diesem speciellen Zwecke eine Anzahl von Versuchen angestellt, in denen wir einmal möglichst bald und dann weiterhin in verschiedenem Zwischenraum nach der Absperrung Gasproben aus dem tamponirten Bezirke entnahmen und analysirten.

Die für diesen Gegenstand verwerthbaren Versuche sind auf der folgenden Curven-Tabelle graphisch dargestellt (cf. Curven).

Es ergab sich, dass schon 3 Minuten nach erfolgter Absperrung in einer nicht geringen Anzahl von Versuchen die Werthe für die Sauerstoffspannung, auf die wir uns zunächst als auf die bei weitem maassgebenderen beziehen wollen, von der Sauerstoffspannung des venösen

Blutes nicht mehr weit entfernt sind. Nach ca. 6 Minuten ist in einigen Versuchen diese schon erreicht; in einer noch grösseren Zahl ist nach 8 Minuten Ausgleich eingetreten. Aus einigen Versuchen lässt sich die Schnelligkeit, mit welcher der Austausch eintrat, nicht ersehen, weil hier die Proben zu spät entnommen wurden, zu einer Zeit, wo der Ausgleich schon erfolgt war, so in Versuch 3 nach 14 Minuten, in Versuch 7 nach 17 Minuten, in Versuch 12 nach 23 Minuten.

Fig. 15.



Versuch No. 3 = UL	Z . . . a		Versuch No. 13 = UML	Zim . . . .
" " 31 = RL			" " 17 = UML	
" " 20 = RL	Schi . . l		" " 18 = RL	
" " 21 = UML			" " 19 = UML	
" " 24 = UL			" " 22 = UML	
" " 5 = UL	Herr X		" " 23 = RL	
" " 11 = UL			" " 29 — RL	
" " 7 = UML			" " 25 = UL	Pet
" " 12 = RL	Herr N		" " 26 = UL	
			" " 27 = UL	
			" " 28 = RL	

UL = Absperrung des Unterlappens. UML = Absperrung des Unter- und Mittellappens.
RL = Absperrung der rechten Lunge.

Bei einigen anderen Versuchen verläuft der Ausgleich auffallend langsam; so bei Versuch 26, 27, 17, 29; bei diesen ist noch nach 17 bis 18 Minuten die O_2-Spannung noch nicht auf die des venösen Blutes herabgegangen. Auch die Versuche 25 und 31 zeigen einen langsamen Ablauf. — Klar geht aus fast allen Curven hervor, dass die Abnahme

der Sauerstoffspannung im Beginne der Absperrung ungleich rascher als später erfolgt. Die zuerst steil ansteigenden Curven, z. B. 23, 24, 28, 20 werden flacher und weisen auf einen asymptotischen Verlauf des Vorganges hin.

Im Allgemeinen bestätigen also unsere am Menschen gewonnenen Versuche die Befunde von Wolffberg über die Raschheit des Austausches.

Das sich nicht unerhebliche Differenzen finden, ist auf eine Reihe von Factoren zurückzuführen, die auf die Schnelligkeit des Austausches Einfluss haben.

Man wird vor allem an die verschiedene Grösse des abgesperrten Luftraumes denken, indem diese schon an sich sowie auch dadurch von Einfluss sein könnte, dass sie die Sauerstoffspannung des Gesammtblutes verändert.

In der That scheint eine Anzahl unserer Versuche dafür zu sprechen, dass bei Absperrung eines grossen Lungenstückes, speciell einer ganzen Lunge der Ausgleich weit schneller erfolgt als bei Ausschaltung kleiner Theile.

Betrachtet man jedoch die Sache näher, so kann es zunächst für die Schnelligkeit der Austauschvorgänge kaum einen Unterschied machen, ob nur ein Theil eines Lappens oder etwa eine ganze Lunge abgeschlossen wird. Denn maassgebend hierfür ist das Verhältniss zwischen dem Luftgehalte eines Alveolus und seiner vom Capillarnetz eingenommenen Oberfläche, dieses Verhältniss ist aber ceteris paribus ein constantes. Was dagegen bei Absperrung verschieden grosser Lappen verschieden ist, das ist die in den mit abgesperrten Bronchialabschnitten enthaltene Luftmenge; diese kommt jedoch gegenüber der in der Summe der Alveolen enthaltenen Luftmasse nicht in Betracht, und dies um so weniger, als ja durch die Athembewegungen sowie auch den Herzschlag für eine gewisse Durchmischung der Luft gesorgt ist. Wir haben uns durch besondere Versuche überzeugt, dass eine künstliche Mischung der abgesperrten Luftmasse, selbst wenn die Absperrung eine ganze Lunge betrifft, keinen Einfluss auf die Schnelligkeit der Ausgleichsvorgänge hat. Denn in jenen Versuchen, bei denen mit Hilfe der Spritze eine häufige Durchmischung der Lungenluft vorgenommen wurde, war der Ausgleich kein schnellerer als da, wo die Mischung unterblieb.

Von Einfluss auf die Geschwindigkeit des Austausches muss es natürlich sein, wenn das Verhältniss von Alveolarinhalt und resorbirender Oberfläche wechselt, wie dies bei Absperrung einmal während der Ex-, ein anderes Mal während der Inspiration der Fall ist.

Geschieht die Absperrung auf der Höhe der Exspiration, so liegen die Verhältnisse für den Ausgleich günstiger, insofern, als die zu resorbirende Luftmenge eine geringere ist.

Aber noch in anderer Weise könnte die Grösse des abgesperrten Lungenstückes Einfluss auf die Schnelligkeit der Austauschprocesse nehmen. Wir haben schon betont, dass die Absperrung eines Lungenlappens die Wirkung haben kann, die Sauerstoffspannung des Gesammtblutes herabzusetzen. Dieser Effect würde um so bedeutender sein, je

grösser der abgesperrte Lungenabschnitt ist und ein dadurch bedingtes stärkeres Sinken der Sauerstoffspannung in den Venen müsste den Ausgleich befördern. In diesem Sinne erschiene es auch verständlich, wenn wir in den die Absperrung einer ganzen Lunge betreffenden Versuchen den Ausgleich in mehreren Fällen (Versuch 23, 24, 20). besonders rasch bezw. ungleich schneller erfolgen sahen, als dort, wo kleinere Lungenbezirke ausgeschaltet waren (Vers. 26, 27). Es treten jedoch, wie wir gezeigt haben, Compensationsvorgänge ein. Von dem Umfange dieser: dem Verhalten der Athemmechanik, der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, ferner von der Gewebsathmung — dem Sauerstoffverbrauche und der Kohlensäurebildung — deren Schwankungen sich primär auf das venöse und damit auch wieder auf das arterielle Blut äussern, hängt es ab, in wie weit die Absperrung einer Lunge von einer Veränderung des Niveaus der Blutgasspannungen gefolgt ist.

Noch mehr compliciren sich die Bedingungen, wenn wir es mit nicht ganz normalen Lungen zu thun haben, zumal wenn Verhältnisse vorliegen, durch welche die Beziehung zwischen Alveolarluft und Blutmenge geändert wird. Hier kommen einerseits emphysematöse Veränderungen des Lungengewebes, durch welche das die Alveolen umgebende Capillarnetz eine Einbusse erfährt, andererseits tuberculöse oder sonstige mit Infiltrations- oder destructiven Processen des Lungengewebes einhergehende Zustände in Betracht, durch welche die innige Berührung der Lungenluft mit dem Capillarblut beeinträchtigt wird. Wir verweisen bezüglich dieser Momente auf unseren Fall X., Versuch 5 und 11 der Generaltabelle, auf den Patienten N., Versuch 9, 10, 12, und auf P., Versuch 25—28. Der erstgenannte ist Emphysematiker, die beiden anderen sind Tuberculöse.

Alle vorgenannten Verhältnisse können mit einander oder einzeln für sich wirken, und so kann der Gasaustausch zwischen Lungenluft und Blut in wechselnder und für den einzelnen Fall nicht immer klar zu übersehender Weise beeinflusst werden.

Will man im Einzelfalle sicher sein, dass sich nach Absperrung eines Lungentheiles die der venösen Spannung entsprechende Zusammensetzung eingestellt hat, so wird man zweckmässiger Weise doch ca. 20 Minuten vom Beginne des Abschlusses an verstreichen lassen. Mit Rücksicht auf die Sicherheit der Ergebnisse haben wir in mehreren Versuchen den Abschluss bis zu ca. $^3/_4$ Stunden ausgedehnt.

Auf einige Umstände, die am Schlusse so langer Absperrungen in Frage kommen und ein weiteres, abnormes Absinken der Sauerstoffspannung zur Folge haben, wird noch im nächsten Capitel eingegangen werden.

Noch wollen wir auf einige Momente aufmerksam machen, die geeignet sind, Täuschungen über die Schnelligkeit des Austausches hervorzurufen. Es ist dies zunächst das successive Herabgehen der Sauerstoffspannung in den aufeinanderfolgenden Proben, trotz unvollkommenen Abschlusses. Denn der Katheter bedingt, auch wenn dessen Ballon nicht vollständig aufgeblasen ist, eine derartige Stenosirung, insbesondere, wenn noch Schleimlamellen unterstützend mitwirken, dass die Resorptions-

vorgänge gegenüber der etwaigen Lufterneuerung von oben her überwiegen. Der Gang der Aenderungen der Gasspannungen kann dabei, wie unter anderen die Versuche 8, 10, 27 zeigen, dem bei vollkommenen Verschlusse zu beobachtenden ähnlich sein. —

Im Allgemeinen wird auch eine im Laufe des Versuches eintretende Verschiebung des Katheters den Effect haben, den Abschluss ungünstiger zu gestalten, und damit ein anfänglich schnelles Absinken der O_2-Spannungen zu sistiren.

Andererseits kann es aber geschehen, dass ein zunächst unvollkommener Verschluss durch eine leichte Stellungsveränderung des Katheters sich bessert, bezw. ein vollkommener wird und dadurch nun ein bis dahin fehlender Ausgleichsprocess eingeleitet wird und zu einem raschen Ausgleich führt; cf. Vers. 9.

3. Die Sauerstoffspannung des venösen Blutes bei Körperruhe.

Auf welches Niveau stellen sich schliesslich die Gase des venösen Blutes ein?

Wie die Zeiten bis zur Erreichung constanter Werthe schwanken, so können, wie schon auseinandergesetzt, auch die Werthe der niedrigsten Sauerstoff-, bezw. höchsten Kohlensäurespannungen keine in allen Fällen gleiche sein. Grössere Constanz ist von der Einstellung des Sauerstoffes zu erwarten, eine geringere von jener der Kohlensäure.

Wir stellen zuförderst unsere sämmtlichen brauchbaren Sauerstoffwerthe auf der Tabelle VI zusammen.

Ein Vergleich mit der Generaltabelle zeigt, dass einzelne Werthe dieser nicht mit in die Tabelle VI aufgenommen sind. Es handelt sich dabei um jene Versuche, in denen der Abschluss des Lungenstückes nicht vollkommen oder ein Ausgleich der Spannungen des Sauerstoffs in den Lungenalveolen und im venösen Blute noch nicht zu Stande gekommen war. Ersteres war der Fall im Versuch 1, 2, 4, 8, 10 u. A., letzteres in den ersten Proben zahlreicher Versuche, wie in Versuch 9a und b, 11a, 17a, 18a, 19a u. A.

In der Tabelle V sind **30** Werthe vereinigt. In **11** von diesen liegt die Sauerstoffspannung zwischen 5,5 und 5,8 pCt., in weiteren **12** zwischen 5,0 und 5,5 pCt. In **23** von 30 Fällen, d. h. in **77** pCt. liegt die Sauerstoffspannung des venösen Blutes zwischen **5,0** und **5,8** pCt. — in nur **4** Fällen liegt sie zwischen **4,0** und **5,0** pCt., in **2** zwischen **3,0** und **4,0** pCt., in 1 bei 0,37 pCt.

Dieser letztere, in dem das Venenblut fast sauerstofffrei war, ist sicher ein pathologischer, kein physiologischer Werth mehr, wie sich aus den weiter unten mitgetheilten Einzelheiten des Versuches ergeben wird. Auch die wenigen Werthe unter 5 pCt. sind vielleicht bezüglich ihrer Bedeutung als Normalwerthe zweifelhaft. Auch auf sie soll noch im Einzelnen näher eingegangen werden.

Beziehen wir sie jedoch in die Bildung eines Mittelwerthes ein, so erhalten wir aus den 29 Werthen als **Mittel der venösen Sauerstoffspannung: 5,27** pCt. oder abgerundet **5,3** pCt. Sauerstoffspannung.

Tabelle VI.

Sauerstoffspannung des venösen Blutes.

1. Versuchs-Nummer und Person			2. Athem-volum pro Min. Lit.	3. O_2-Spannung in der abgesperrten Lunge pCt.	4. mm Hg	5. Abgeschlossen ist:
3.	Z . . . a		5,54	5,644	40,13	Rechter Unterlappen.
5.	Herr X.		11,5	5,814	41,34	Derselbe.
11.	Derselbe		8,93	5,52	39,25	Derselbe.
7.	Frau Y.	a	8,30	5,52	39,25	Rechter Unter- u. Mittellappen.
		b	8,02	5,44	38,68	
		c	8,15	3,37	23,96	
9.	Herr N.	c	7,25	5,76	40,95	Rechter Unterlappen.
12.	Derselbe	a	10,58	5,0	35,55	Rechte ganze Lunge.
		b	9,66	5,04	35,83	
		c	9,70	5,54	39,39	
		d	9,50	0,37	2,63	
13.	Herr Zim . . .	a	5,10	5,466	38,86	Rechter Unter- u. Mittellappen.
		b	6,15	5,003	35,57	
17.	Derselbe	d	—	5,596	39,79	Rechter Mittel- u. Unterlappen.
18.	Derselbe	b	—	5,184	36,86	Ganze rechte Lunge.
		c	—	4,841	34,42	
		d	—	3,885	27,62	
19.	Derselbe	b	—	5,768	41,01	Rechter Unter- u. Mittellappen.
		c	—	4,867	34,60	
22.	Derselbe	c	—	4,305	30,61	Dieselben.
23.	Derselbe	b	—	5,538	39,37	Ganze rechte Lunge.
		c	—	5,198	36,96	
20.	Fr. Schi . . .	b	—	4,344	30,89	
24.	Dieselbe	c	—	5,466	38,86	Rechter Unterlappen.
		d	—	5,543	39,41	
28.	Pet . . .	b	—	5,223	37,14	Rechte Lunge.
		c	—	5,159	36,68	
29.	Zim . . .		6,13	5,628	40,01	Rechte Lunge.
31.	Z . . . a	b	8,3	5,555	39,50	$^2/_3$ der rechten Lunge.
32.	Hautz . . .		16,7	5,179	36,82	Rechte Lunge.

Vergleicht man die in Stab 3 der Tabelle VI vereinigten Werthe für die Sauerstoffspannung mit den in Stab 2 verzeichneten Athemvolumina, so lässt sich unschwer der ja selbstverständliche Zusammenhang zwischen Athemgrösse und Sauerstoffspannung erkennen. Er tritt allerdings nicht überall mit gleicher Deutlichkeit hervor. Am deutlichsten ergiebt er sich aus Versuch 5 und 11, die an derselben Versuchsperson ausgeführt sind. In ersterem ist die Sauerstoffspannung 5,81 pCt. bei 11,5 l, in letzterem bei 8,9 l nur 5,5 pCt.; dabei liegt der Sauerstoffverbrauch (cf. Generaltabelle) in ersterem Versuch noch um 35 ccm höher als in letzterem. Deutlich ist er auch in Versuch 31, ferner finden wir einen hohen Werth für die venöse Sauerstoffspannung bei hohem Athemvolumen auch in Versuch 9; dagegen scheint er nicht vorhanden zu sein im Versuch 12, wo bei Athemvolumina von $9^1/_2$—$10^1/_2$ l die Sauerstoffspannung sogar niedrig zu liegen scheint. Ein abnorm hoher Sauerstoffverbrauch könnte die Beziehung verdecken, wie es in Versuch 32 der Fall ist, aber dieser ist in Versuch 12 nicht vorhanden. —

Die auf S. 223 u. ff. gegebenen Erwägungen führten zu dem Ergebnisse, dass an und für sich die Sauerstoffmenge des Gesammtblutes durch die Ausschaltung eines Lungentheiles und durch die damit verbundene Beimischung venösen Blutes zu dem in der Lunge arterialisirten herabgesetzt werden müsste. Die Differenz zwischen den direct gewonnenen und den normal vorhandenen Werthen müsste um so grösser sein, je grösser die abgeschlossene Lungenpartie ist, am grössten dort, wo eine ganze Lunge ausgeschaltet wurde. Es hatte sich aber weiter gezeigt, dass in Wirklichkeit diesem Effect entgegen gearbeitet wird dadurch, dass durch die Versuchsmethodik selbst, durch das Einführen und Aufblasen des Katheters, durch die meist damit verbundene Anstellung eines Respirationsversuches, der Modus der Respiration und Circulation dahin geändert wird, dass die Respiration gesteigert, die Circulation beschleunigt wird und dadurch arterielles und venöses Blut reicher an Sauerstoff (und auch ärmer an Kohlensäure) werden.

Man muss aber jedenfalls versuchen, eine Vorstellung davon zu gewinnen, um wieviel die gefundenen Werthe von den bei vollkommen freier Lunge zu findenden abweichen könnten, und ob somit durch die vorhandenen Differenzen die Ergebnisse wesentlich gefälscht würden.

Die Correctur lässt sich, wie oben schon erwähnt, berechnen, wenn man den Sauerstoffgehalt des Blutes des betreffenden Individuums bei Sättigung gegen atmosphärische Luft sowie die Curve der Dissociationsspannung seines Oxyhaemoglobins festgestellt hat. Wir können nämlich dann zunächst den O_2-Gehalt des arteriellen Blutes auf Grund einer Anzahl in der Literatur vorliegender Angaben schätzen.

Ferner können wir den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes auf Grund der von uns ermittelten Sauerstoffspannung dieses Blutes bestimmen.

Aus der Grösse des abgesperrten Lungentheiles lässt sich weiter berechnen, wieviel Blut nicht arterialisirt werden konnte, da es durch den abgesperrten Lungenlappen ging, um wieviel also das arterielle Blut, da es sich mit diesem mischte, in seinem Sauerstoffgehalt hinter der Norm zurückblieb.

Ziehen wir von dieser Sauerstoffmenge die des venösen Blutes ab, so haben wir die Sauerstoffausnutzung des arteriellen Blutes im vorliegenden Falle.

Wenn wir nun die Zahl für die Sauerstoffausnutzung abziehen von dem geschätzten Sauerstoffwerthe für das arterielle Blut, wenn dieses sich in normaler Weise — ohne Abschluss eines Lungentheiles — hätte mit O_2 sättigen können, so erhalten wir einen neuen, corrigirten, höheren Werth für den O_2-Gehalt des Venenblutes, entsprechend dem Werthe, wie er ohne experimentelle Eingriffe sich ergeben würde. Diesem Werthe muss ein neuer Werth für die Sauerstoffspannung des Venenblutes zukommen. —

Wir gehen zunächst auf die Berechnung der Werthe bei denjenigen Individuen ein, für welche directe Bestimmungen der Sauerstoffmengen in dem gegen Luft gesättigten Blute, sowie der den venösen Sauerstoffspannungen zukommenden Sauerstoffmengen ausgeführt worden

sind. Es sind dies die sub. 2, 3, 5 und 11, sowie 13—19, 22, 23, 29, dann 3 und 31 der Generaltabelle aufgeführten Personen.

Wir verweisen bezüglich dieser Untersuchungen auf einen späteren Abschnitt unserer Arbeit und nehmen hier nur die, auf die in Betracht kommenden Werthe bezüglichen Resultate vorweg. Wir bemerken dabei, dass die dem venösen Blute zukommenden Sauerstoffmengen insofern als zuverlässiger betrachtet werden können, als sie direct bestimmt sind, dass dagegen die des arteriellen Blutes nur mittelst einer, wie uns scheint, allerdings berechtigten Annahme gewonnen wurden. — Für die hier folgenden Berechnungen legen wir einerseits die von uns ermittelten Werthe über die Beziehung zwischen Sauerstoffmenge und -spannung in den betreffenden Blutproben ohne weitere Correcturen zu Grunde (cf. Tabelle VIIa), andererseits (cf. Tabelle VIIb) bringen wir an diesen Werthen eine Correctur an, gemäss den neueren Bohr'schen Mittheilungen[1]).

Ein Vergleich der Tabellen zeigt, dass die Ergebnisse dadurch so gut wie nicht geändert werden.

Wir kennen nur den Werth für volle Sauerstoffsättigung der untersuchten Blutproben gegenüber atmosphärischer Luft. Bei der in den Lungenalveolen herrschenden Sauerstoffspannung kann sich, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, schon bei Versuchen in vitro das Blut nicht mehr so vollkommen mit Sauerstoff sättigen, wie gegenüber atmosphärischer Luft. Beim Durchtritt durch die Lunge scheint das Blut noch etwas weniger Sauerstoff aufzunehmen, als wenn es sich in vitro für denselben Sauerstoffdruck sättigen kann. Das geht aus älteren Versuchen Pflüger's hervor. Zuntz und Geppert haben dies darauf bezogen, dass ein Theil des Blutes durch Lungenpartien hindurchgeht, die mangelhaft oder vielleicht garnicht ventilirt werden. Dieses Verhalten würde allerdings in unseren Versuchen dadurch nicht besonders ins Gewicht fallen, dass die Athmung doch gewöhnlich etwas forcirt, die Lungenventilation über die Norm gesteigert war.

Wir wollen nichts desto weniger annehmen, dass dem arteriellen Blute auch in unseren Fällen ein Volum-Procent Sauerstoff an seinem Sättigungswerthe gegenüber atmosphärischer Luft fehlte, ein Werth, den Pflüger für den Hund häufig festgestellt hat und der auch nach den Zuntz-Hagemann'schen Versuchen beim Pferde annähernd zutrifft, so dass also die volle Sättigung = 100 gesetzt, ein Blut, das z. B. Vol. 20 pCt. Sauerstoff enthält, nur zu 95 pCt. mit Sauerstoff gesättigt wäre.

Dieser so berechnete Werth stellt also die Sauerstoffmenge im Blute dar, wenn die Sauerstoffaufnahme ins Blut normal, nicht verändert durch die Absperrung irgend eines Lungentheiles erfolgte. Diese Sauerstoffmenge ergäbe sich auch daraus, dass man die den gefundenen Sauerstoffspannungen in den offenen Lungenalveolen zukommenden Sauerstoffmengen des Blutes aus unseren, die Beziehung zwischen Sauerstoffmenge und -spannung betreffenden Resultaten direct entnähme; aber gerade für

1) Chr. Bohr, K. Hasselbalch und A. Krogh: Ueber den Einfluss der Kohlensäurespannung auf die Sauerstoffaufnahme im Blute. Centralbl. f. Physiol. Bd. 17. No. 22. cf. auch Skand. Arch. f. Physiol. Bd. XVI.

die hier in Betracht kommenden Spannungswerthe sind unsere directen Bestimmungen lückenhaft.

Nach geschehener Absperrung setzt sich das im Arteriensystem kreisende Blut zusammen aus einem, aus den abgesperrten Lungenabschnitten stammenden, venösen Blutanteile und dem in den Lungenalveolen sich arterialisirenden Blutantheil. — Nennen wir die Sauerstoffmenge im ersteren = Mv, die im letzteren = Ma, die Grösse des abgesperrten Lungenstücks = 1/n, die gesuchte Sauerstoffmenge des unter den Versuchsbedingungen im Körper kreisenden Arterienblutes = Ma_1, so ist:

$$Ma_1 = \frac{1}{n} Mv + \frac{n-1}{n} Ma; \text{ d. h.}$$

$$Ma_1 = \frac{Mv + (n-1) Ma}{n}$$

Von diesem Werthe wird nun die Menge des in den Venen vorhandenen Sauerstoffes abgezogen, damit haben wir den Verbrauch und nun können wir nach obiger Ueberlegung die corrigirte Sauerstoffmenge und -spannung im Venenblute feststellen.

Wir geben zunächst ein Beispiel der Berechnungsweise, wobei wir generell bemerken, dass wir für die Fälle, wo wir $^1/_2$ Unterlappen absperrten, $^1/_{10}$ der die Lunge passirenden Blutmenge als von der Respiration ausgeschlossen annahmen, bei einem ganzen Unterlappen $^1/_5$, bei Unter- und Mittellappen $^1/_3$, für eine ganze Lunge die Hälfte.

Versuch 15. Sauerstoffgehalt des Blutes bei Sättigung mit atmosphärischer Luft beträgt 20,6 pCt., wie sich aus einem späteren Theile der Arbeit (cf. S. 274) ergiebt. Wir nehmen demnach den Sauerstoffgehalt dieses sich bei normaler Athmung arterialisirenden Blutes zu 19,6 pCt. an. Für die Spannung des Venenblutes hatten sich 5,03 pCt. Sauerstoff gefunden; dieser entspricht wiederum auf Grund der im 2. Theile mitgetheilten Resultate eine Sättigung von annähernd 80 pCt., das sind laut Tabelle No. XII = 16,24 pCt. Sauerstoffmenge im venösen Blute. Corrigiren wir diese Werthe für die in den Lungenalveolen herrschende hohe Kohlensäurespannung nach den Bohr'schen Ermittelungen — das nähere hierüber wird später auseinandergesetzt werden (cf. S. 270 ff.) — so entspräche einem O_2-Gehalt von 5,03 pCt. eine Sättigung von nur 74 pCt. und eine absolute O_2-Menge von nur 15,24 pCt. Bei Absperrung eines Unterlappens bleibt ca. $^1/_5$ der Blutmenge venös.

Es ist demnach nach der vorstehend gegebenen Formel

$$Ma_1 = \frac{1}{n} Mv + \frac{n-1}{n} Ma$$

$$Ma_1 = \frac{16{,}24 + 4 \times 19{,}6}{5} = 18{,}93$$

bezw. mit der Bohr'schen Correctur: $\frac{15{,}24 + 4 \times 19{,}6}{5} = 18{,}33.$

Von diesem Werthe wird die Sauerstoffmenge des venösen Blutes mit 16,24 pCt. bezw. 15,24 pCt. abgezogen; es verbleiben 2,69 pCt. (bezw. 3,49 pCt.) O_2-Verbrauch; dieser wird nun von 19,6 pCt., als dem

Werthe der arteriellen Sauerstoffsättigung, wenn kein Lungentheil abgeschlossen worden wäre, subtrahirt. Es bleiben 16,91 pCt. (bezw. 16,21 pCt.) Sauerstoffgehalt des venösen Blutes. Dieser Menge entspricht nun eine Spannung von 5,6 pCt. bezw. 5,5 pCt. Der direct gefundene Werth war 5,03 pCt.: die Abweichung in den Spannungen ist demnach nur eine geringe.

Auf diese Weise sind alle in den folgenden beiden Tabellen VII a und b zusammengestellten Werthe berechnet.

Tabelle VIIa.

Berechnung der corrigirten venösen Sauerstoffspannungen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vers. No.	Gefundene Sauerstoff-Capacität des Blutes conf. Th. II	Angenommner Sauerstoffgehalt des normal arterialisirten Blutes	Berechneter Sauerstoffgehalt d. Arterienblutes bei Bestehen der Absperrung	Gefundene Sauerstoffspannung des venösen Blutes	Aus 5 berech. Sauerstoffsättigung des venösen Blutes	Aus 6 berechneter absolut. Sauerstoffgehalt des venösen Blutes	Corrigirter Sauerstoffgehalt des venösen Blutes	Corrigirte proc. Sauerstoffsättigung des venösen Blutes	Corrigirte Sauerstoffspannung des venösen Blutes
3	17,65	16,65	16,36	5,64	89,0	15,69	15,98	90.0	5,8
5	21,3	20,3	19,58	5,81	79,0	16,71	17,43	83.0	6,0
11	21,3	20,3	19,39	5,52	75,0	15,75	16,66	79,0	5,8
13	20,6	19,6	18,56	5,20	81,0	16,50	17,54	85,0	5,9
14	20,6	19,6	19,08	5,62	84,5	17,00	17,52	85,0	5,9
15	20,6	19,6	18,93	5,03	80,0	16,24	16,91	83,0	5,5
Mittelwerthe				5,47	81,4			84,1	5,81

Tabelle VIIb.

Berechnung der corrigirten venösen Sauerstoffspannungen mit Berücksichtigung der Bohr'schen Ergebnisse.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vers. No.	Gefundene Sauerstoff-Capacität des Blutes	Angenommen. Sauerstoffgehalt des normal arterialisirten Blutes	Berechneter Sauerstoffgehalt d. Arterienblutes bei Bestehen der Absperrung	Gefundene Sauerstoffspannung des venösen Blutes in pCt.	Aus 5 berechnete Sauerstoffsättigung des venösen Blutes	Aus 6 berechnet. absolut. Sauerstoffgehalt des venösen Blutes	Corrigirter Sauerstoffgehalt des venösen Blutes	Corrigirte proc. Sauerstoffsättigung des venösen Blutes	Corrigirte Sauerstoffspannung des venösen Blutes
3	17,65	16,65	16,16	5,64	80,60	14.22	14,71	83,4	5,8
5	21,30	20.30	19,58	5,81	79,00	16,71	17 43	83,0	6,0
11	21.30	20.30	19,39	5,52	75.00	15,75	16,66	79.0	5,8
13	20.60	19,60	18,22	5.20	75,00	15.45	16,83	81,7	6.0
14	20,60	19,60	18,51	5,62	78,50	15,86	17,26	83,8	5,9
15	20,60	19,60	18,33	5,03	74,00	15,24	16,21	79,7	5,5
Mittelwerthe				5,47	77,00	15,59		81.83	5,85

Wie der Vergleich der, sei es auf die eine oder andere Weise corrigirten Spannungs- und Sättigungswerthe mit den direct gewonnenen zeigt, sind die Differenzen bei Abschluss des Unterlappens, Versuche 3, 5, 11, 14, 15, nur geringe. Etwas höher stellt sich der Unterschied im Versuche 13, wo auch noch der Mittellappen abgeschlossen wurde, wodurch nach unserer Annahme $^1/_3$ der gesammten Blutmenge venös blieb. Selbst da, wo eine ganze Lunge abgesperrt wird, fallen, wie die diesbezügliche Rechnung ergiebt, die Werthe nicht wesentlich höher aus. Dabei ist zu bedenken, dass in den Versuchen mit Absperrung grösserer Theile der Lunge die Correctur nicht berechtigt erscheint, da durch die gesteigerte Athemgrösse der direct gefundene Werth schon höher als normal liegen dürfte. Die Unsicherheit, die unserer Betrachtung dadurch anhaftet, dass wir die Menge des Sauerstoffes im Arterienblute nur mit Hülfe einer Schätzung berechnet haben, kann nicht sehr ins Gewicht fallen, da die Schwankungen in der Sauerstoffsättigung bei den hohen alveolaren Sauerstofftensionen sich nur in engen Grenzen bewegen, selbst wenn die Differenzen in den Spannungen mehrere Procente betragen. Darum würde auch die am Menschen unmögliche directe Bestimmung der Sauerstoffmenge in den Arterien für die Auffassung der vorliegenden Verhältnisse ohne wesentlichen Einfluss sein.

Jedenfalls zeigt die rechnerische Verfolgung des Gedankens, als ob durch die Absperrung von $^1/_5$ oder sogar $^1/_3$ der Lunge ein die wahren Verhältnisse wesentlich trübender Factor in die Versuche gebracht wird, in Versuchen am Menschen wenigstens nicht besteht.

Wir möchten vielmehr mit Rücksicht auf die Ergebnisse unserer vorher S. 227 mitgetheilten Versuche und die vorausgehenden Erwägungen meinen, dass die Anbringung einer Correctur an den direct gefundenen Werthen die Resultate eher unsicherer als sicherer macht, denn die compensatorischen Vorgänge, die bei den Versuchen einsetzen, wirken dahin, das Niveau der Blutgasspannungen bei Absperrungen von Lungenabschnitten nicht nur unverändert zu erhalten, vielmehr sie sogar über die Norm zu erhöhen.

Als Mittelwerth der venösen Sauerstoffspannung beim Menschen können wir daher nach den in Tabelle V vereinigten Werthen einen solchen von **5,3** pCt. annehmen. —

Es sind nunmehr noch einige Versuche zu besprechen, deren uncorrigirte Ergebnisse nicht auf dem Niveau der vorstehenden Versuchsreihe liegen. Zunächst Versuch 2; hier kann es sich nur bezüglich der Probe b um die Frage handeln, ob die gefundenen 6,124 pCt. den Minimalwerth darstellen. Es erscheint dies fraglich, da in den 17 Minuten, während welcher der Lungenlappen abgesperrt war, die O_2-Spannung erst auf 6,719 pCt. gesunken war und nach weiteren 5 Minuten noch um mehr als 0,5 pCt. sank. Dazu kommt, dass die Analysen der weiteren (auf der Tabelle eingeklammerten) Proben deutlich dahin weisen, dass zwischen der 22. und 27. Minute der Verschluss durch Nachlassen des Tampons ein ungenügender wurde; die Kohlensäurewerthe sinken, die Sauerstoffwerthe steigen rapide an. Ebenso ist Versuch 4 mit einem nach 21 Minuten gefundenen Sauerstoffwerthe von 7,2 pCt. nicht zu ver-

werthen; die hohe Spannung an sich wie auch die Länge der Zeit, die zu ihrer Erreichung nothwendig war, sprechen hinreichend dagegen, dass hier Ausgleich mit der venösen Sauerstoffspannung erfolgt ist. Auch für Versuch 27 ist ein mangelhafter Verschluss anzunehmen.

Im Versuch 6 liegt zwar auch die Sauerstoffspannung abnorm hoch, nämlich bei 6,65 pCt., aber hier ist es immerhin möglich, dass trotzdem schon der Ausgleich erreicht ist. Zunächst war der abgesperrte Bezirk ein kleiner, da das Katheterende bis in einen Bronchus III. Ordnung geschoben wurde und der Abschluss 20 Minuten dauerte. Andererseits kann hier die venöse Sauerstoffspannung abnorm hoch liegen, da der Sauerstoffverbrauch — nur 157 ccm pro Minute — ein auffallend niedriger war. — Später folgende Berechnungen der Circulationsgeschwindigkeit werden einen Anhaltspunkt dafür geben, inwieweit unsere Annahme, dass trotz der hohen O_2-Spannung schon Ausgleich erfolgt ist, berechtigt erscheint.

Wenn sich im Versuche 6 die Annahme einer abnorm hohen venösen Sauerstoffspannung durch die geringe Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes erklären lässt, so zeigt Versuch 15 die Bedeutung erhöhter Lungenventilation für die abnorm hohe Einstellung des Sauerstoffniveaus im venösen Blute. Sie ist hier gewissermaassen secundär; die künstliche CO_2-Athmung, die in diesem Versuche zur Anwendung kam, steigerte die Ventilation von 6,54 l allmälig auf 7,64 l, 8,16 l, 7,53 l. Damit ging in Folge Erhöhung der alveolaren Sauerstoffspannung, die sich in Probe a auf 16,0 pCt., in Probe c auf 16,8 pCt. berechnet, sowie in Folge wohl gleichzeitiger Zunahme der Circulationsgeschwindigkeit die Sauerstoffspannung des venösen Blutes der geschlossenen Lunge von 5,03 pCt. progredient auf 5,9 pCt. bei 7,64 l Athemluft, auf 8,11 pCt. bei 8,16 l und geht auf 7,14 pCt. zurück bei 7,53 l. Wir sehen also den bei Besprechung der Tabelle VI schon erörterten Parallelismus zwischen der Ventilationsgrösse und der venösen Sauerstoffspannung hier besonders deutlich vertreten. Die Berechtigung dieses Zusammenhanges wird gestützt durch die gleichzeitig ansteigenden Kohlensäurewerthe, die der Anschauung widersprechen, dass die Steigerung der O_2-Werthe als Folge eines mangelhaft werdenden Verschlusses des Tampons zu betrachten sei.

Einer besonderen Erörterung bedürfen eine Reihe aussergewöhnlich niedriger Sauerstoffwerthe, die sich in den Versuchen 7c mit 3,37 pCt., 18d mit 3,88, Versuch 12d mit 0,37 pCt. finden. Dazu kommen die Versuche 19c, 20 und 21b, 23c, bei denen die Werthe unter 5 pCt. liegen. Wir wollen den Versuch 12d vorweg zunehmen. Es handelt sich bei ihm um Abschluss der ganzen rechten Lunge, ein immerhin erheblicher Eingriff, wenn man bedenkt, dass dadurch ungefähr die Hälfte der respirirenden Oberfläche plötzlich ausgeschaltet wird und damit die Arterialisirung der ihr zukommenden Blutmasse entfällt. Scheinbar haben wir hier zunächst dieselben Verhältnisse wie bei den übrigen Versuchen mit Abschliessung kleinerer Lungentheile, die ersten drei Werthe für die O_2-Spannung des venösen Blutes liegen auf dem gleichen Niveau wie die übrigen, nämlich bei 5,0—5,5 pCt. Für die Sauerstoffspannung in den

offenen Alveolen wurde in Folge der abnorm hohen Ventilation sogar ein verhältnissmässig hoher Werth berechnet. Trotzdem liegen hier bereits insofern pathologische Verhältnisse vor, als das in den Arterien kreisende Blut sich schon ziemlich weit vom Sättigungspunkte befindet.

Wir können nämlich diesen Werth nach der oben benutzten Formel berechnen, wobei wir zunächst einmal den günstigsten Fall annehmen, dass in Folge der starken Lungenventilation, fast 9,25 l, sich das durch die offenen Lungentheile strömende Blut vollkommen mit Sauerstoff sättigen konnte. Die Sauerstoffcapacität dieses Blutes beträgt (conf. Generaltabelle Versuch 12, Tabelle XII, S. 274) 20,26 pCt.; danach würde sein: $Mx = \frac{1\ Mv}{2} + \frac{1\ Ma}{2}$, wobei Mx der Sauerstoffgehalt des in den Arterien kreisenden Blutes, Mv der des venösen Blutes, Ma der Werth des Sauerstoffes des gegen atmosphärische Luft gesättigten Blutes ist. Der venösen Sauerstoffspannung von 5 pCt. entspricht ein Sättigungswerth von ca. 75 pCt., das sind 15,20 pCt. O.

$$Mx \text{ somit } = \tfrac{1}{2}\,15{,}2 + \tfrac{1}{2}\,20{,}26 = 17{,}73 \text{ pCt. O.}$$

Das Arterienblut steht also selbst im allergünstigsten Falle hinter der vollen Sättigung während der ersten Zeit der Absperrung der einen Lunge um 2,53 pCt. zurück. So blieben die Verhältnisse bis 27 Minuten nach der Absperrung. Dann steigt die venöse O_2-Spannung bis 5,54 pCt. an, was wohl auf die weitere Steigerung des Athemvolumens zu beziehen ist, bis zur 36. Minute, um aber dann bei der nach 42 Minuten entnommenen Probe plötzlich auf 0,37 pCt. abgefallen zu sein.

Nehmen wir diesem Werthe entsprechend eine Sättigung von ca. 10 pCt. an, so würde Mx = 11,14 werden; das arterielle Blut ist nur zu ca. der Hälfte mit Sauerstoff gesättigt.

Wodurch kann dieser plötzliche Abfall erklärt werden? Eine Erklärungsmöglichkeit wäre darin gegeben, dass der Sauerstoffverbrauch der Versuchsperson plötzlich erheblich angestiegen wäre, dann würde die Ausnutzung des arteriellen Blutes ceteris paribus eine stärkere werden, und damit der O_2-Gehalt und die Spannung im Venenblute sinken und hierdurch auch die Spannung im abgesperrten Lungenlappen abfallen. Eine solche Steigerung des Sauerstoffverbrauches können wir im Hinblicke darauf, dass ein so lange dauernder Versuch doch schliesslich zur Abspannung und Ermüdung führt, endlich auch eine gewisse Unruhe Seitens des Kranken bei der gezwungenen Haltung sich nicht ganz vermeiden lässt, nicht vollkommen von der Hand weisen. Dazu kommen aber wohl auch Aenderungen der Circulationsgeschwindigkeit, die sich am Schlusse des Versuches einstellen. Nehmen wir an, dass sich der Blutstrom etwa durch beginnende schwächere Herzthätigkeit verlangsamte, so wird das arterielle Blut in den Geweben in stärkerem Maasse seines Sauerstoffes beraubt und demnach venöser als zuvor in die Lungen einströmen. Die O_2-Spannung in der abgesperrten Lunge wird demnach mehr und mehr sinken und ein immer sauerstoffärmeres Blut wird sich dem in der offenen Lunge sich arterialisirenden beimischen. Bei starker Verlangsamung wird schliesslich die Ausnutzung des Blutsauerstoffes durch die Gewebe eine annähernd vollkommene sein können. Dann muss die

Spannung des venösen Blutes in der abgesperrten Lunge annähernd auf Null fallen, wie wir dies schliesslich gefunden haben.

Je stärker der Gesammtsauerstoffverbrauch ist, um so eher wird eine verlangsamte Circulation schädlich wirken müssen, denn um so tiefer wird bei Absperrung eines Lungentheiles das Sättigungsniveau des in die Arterien eintretenden Blutes liegen.

Da sich das Blut unter den vorliegenden Versuchsbedingungen, soweit es mit der respirirenden Lungenoberfläche in Berührung tritt, mit Sauerstoff vollkommen sättigen kann, wird eine Mehrzufuhr von Sauerstoff, eventuell Athmung reinen Sauerstoffes nur geringe Hilfe bringen können. Nur eine Steigerung der Hämoglobinmenge, der absoluten oder der in der Zeiteinheit durch die Lunge strömenden Hämoglobinmenge, also eine Beschleunigung der Blutcirculation würde die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben erfolgreich steigern können.

Die Absperrung des einen Hauptbronchus hat in unserem Falle dahin geführt, dass der O_2-Bedarf durch die vorhandenen Mittel nicht mehr gedeckt werden konnte. Ausgedrückt war dies durch die Erscheinungen am Patienten, Cyanose und Dyspnoe, sowie durch den hohen Werth des respiratorischen Quotienten und durch das Verhalten der fast auf Null gesunkenen venösen Sauerstoffmenge. Somit giebt gerade dieser Versuch einen werthvollen Anhaltspunkt über die Verschiebung der Verhältnisse im Gasgehalt des Blutes durch die Absperrung eines Lungenstückes und einen Maassstab für die dadurch bedingte Sauerstoff-Insufficienz.

Im Versuche 7 geht die alveolare O_2-Spannung in der abgeschlossenen Lunge bei der dritten Probenahme, 34 Minuten nach erfolgter Absperrung, auf 3,37 herunter, nachdem sie mindestens bis zum Schlusse der 2. Probe, d. h. 24 Minuten lang den gewöhnlichen Werth von im Mittel 5,5 pCt. gezeigt hat. Wir möchten für dieses schliessliche Absinken ähnliche Gesichtspunkte geltend machen, wie für den Abfall der venösen Spannung im vorigen Versuche, nämlich eine Abnahme der Circulationsgeschwindigkeit, vielleicht durch eine allmähliche Beeinträchtigung der Herzkraft verursacht und möchten diesen Werth demgemäss schon für pathologisch halten. Die nähere Präcisirung der Verhältnisse ist jedoch zweifelhaft, da wir Mangels directer Untersuchung der O_2-Capacität und der Dissociationsspannungen des Blutes dieses Individuums weder den Werth von a noch jenen von v zahlengemäss feststellen können.

Zwei weitere abnorm tiefliegende Werthe betreffen die Versuche 20 und 21, angestellt an Frau Schi. In dem ersten ist wieder die eine ganze Lunge abgeschlossen, im 2. nur ein Unter- und Mittellappen. Bei dieser Patientin gestalten sich aber die Verhältnisse für die Athmung bei Ausschaltung eines Lungentheiles dadurch besonders schlecht, dass dieselbe in Folge theilweiser Stenosirung des Larynx nach Fortnahme der Canüle an sich schon angestrengter athmen muss, um ihren nothwendigen Sauerstoffbedarf zu decken. Dazu kommt die Raumbeengung durch den eingeführten Katheter. Hier kann es nicht Wunder nehmen, wenn somit der Abschluss von $^1/_2$ oder $^3/_5$ der gesammten Lunge leichter zu Sauerstoffmangel und damit relativ rasch zu einer abnorm niedrigen Einstellung der

Sauerstoffspannung führt. Die Werthe 4,2 bezw. 4,3 nach ca. 6—7 Minuten erscheinen somit als pathologische Werthe verständlich. Dies geht noch aus dem übrigen Verhalten der Kranken hervor, die (cf. die Bemerkungen in der Generaltabelle) Dyspnoe und Cyanose zeigte.

Es bleiben noch zwei gelegentlich der Versuche 18, 19 und 22 beobachtete Werthe. Alle betreffen den Patienten Zim. In einem (Versuch 18) handelt es sich um Verschluss des Hauptbronchus der rechten Lunge, in den anderen ist nur der rechte Unterlappen und Mittellappen ausgeschaltet. Dass nach Abschluss einer ganzen Lunge die Sauerstoffspannung mehr oder weniger rasch einen abnormen Werth erlangen kann, geht aus den bei Versuch 12 gewonnenen Erfahrungen hervor; dass unter ungünstigen Umständen selbst auch die Absperrung von nur $^2/_5$ der Lunge diesen Effect haben kann, sahen wir in den vorstehend besprochenen Versuchen an Frau Sch. Dass wir also an Z. demselben Verhalten begegnen, wird nicht auffallend sein, wenn wir hinzufügen, dass Patient damals längere Zeit nicht bougirt war. Was jedoch auffallend erscheint, ist die Thatsache, dass wir in zwei weiteren Beobachtungen an demselben Individuum Z., nämlich an den Versuchen 23 und 29, trotz Absperrung des Hauptbronchus, und zwar sogar nach noch längerem Abschlusse als in den vorstehenden Versuchen, Werthe finden, die unserem Durchschnittsniveau, sowie auch der an Z. selbst bei Ausschaltung kleinerer Lungenabschnitte gefundenen Spannung entsprechen.

Dieser Umstand fordert doch dazu auf, daran zu denken, ob nicht dieser niedere Werth dadurch bedingt sein kann, dass hier eine langsamere Circulation als sonst bestand, die eine stärkere Ausnutzung und damit ein tieferes Sauerstoffniveau zur Folge haben muss. In der That können wir hier auf eine langsame Circulation schliessen, indem es sich hier — im Versuch 19 und 22 — um einfache Katheterversuche ohne gleichzeitige Controle des Gaswechsels handelt. Hierdurch wird das normale ruhige Verhalten weit weniger gestört als durch den complicirteren Apparat, wie er für die Ausführung eines Respirationsversuches erforderlich ist. Jedenfalls können wir somit die beiden tiefen Spannungswerthe nicht ohne Weiteres als pathologische ansehen.

Betrachten wir zusammenfassend jene Versuche, bei welchen der Hauptbronchus abgesperrt, also eine ganze Lunge aus der Respiration ausgeschaltet wurde, so müssen wir sagen, dass man damit an der Grenze angelangt ist, bei der die Sauerstoffversorgung des Organismus eine labile wird, wo sie unter jeweiligen günstigen Umständen noch ausreicht, aber unter ungünstigen Bedingungen leicht unzureichend werden kann, Es wird hier auf das Verhalten von Momenten ankommen, die bei normaler Sauerstoffversorgung nur eine nebensächliche Rolle spielen, unter diesen Bedingungen aber ausschlaggebenden Einfluss gewinnen können: So auf die Tiefe und Frequenz der Athmung, Frequenz des Pulses und auf, im Zusammenhange mit beiden stehende, Differenzen in der Circulationsgeschwindigkeit; ferner auf die Art des Verhaltens während des Versuches, grössere oder geringere Inanspruchnahme der Musculatur und damit mehr oder weniger hohen Sauerstoffverbrauch. Ein Zusammenwirken solcher Momente im ungünstigen Sinne wird zu Gewebsdyspnoe

führen können, während bei Wegfall derselben eine genügende Sauerstoffversorgung wie in den beiden Versuchen 23 und 29 ermöglicht wurde.

Wir hatten die venöse Sauerstoffspannung unter normalen Verhältnissen zu 5,3 pCt. im Mittel gefunden.

Dieser Werth übertrifft die früher an Thieren gefundenen nicht unerheblich. So hatte Wolffberg[1]) an Hunden, gleichfalls unter Anwendung eines Lungenkatheters, als mittleren Maximaldruck 3,6 pCt. (d. h. ca. 25,5 mm) Sauerstoffdruck bestimmt, einen ähnlichen Werth Nussbaum[2]): 3,8 pCt. Einen zwischen 3.3 und 3,9 pCt. schwankenden ermittelte Falloise[3]) mittelst des Aërotonometers am Venenblute von Thieren, deren Blut allerdings nicht normal war, vielmehr sei es durch Peptoneinspritzungen oder durch Blutegelextract oder totale Defibrinirung ungerinnbar gemacht war.

In den Versuchen der beiden erstgenannten Autoren waren die Thiere tracheotomirt und hatten eine über die Norm verstärkte Athmung. Sie gaben deshalb abnorm viel Kohlensäure aus dem Blut ab, ihr Blut war kohlensäureärmer als normal (cf. den folgenden Abschnitt 5). Wir wissen nun seit den neuesten, unterdess auch in extenso erschienenen Untersuchungen Bohr's und seiner Schüler Hasselbalch und Krogh[4]), dass der Kohlensäuregehalt des Blutes von wesentlichem Einfluss auf die Sauerstoffspannung des Blutes ist. Die Kohlensäure erhöht die Spannung des Blutsauerstoffs. In unseren Versuchen war die Kohlensäurespannung des Venenblutes erheblich höher als in denen Wolffberg's und Nussbaum's, wie sich aus den folgenden Capiteln ergeben wird, und so findet die bestehende Differenz zu einem Theile ihre Erklärung. Jedenfalls müssen die nicht unerheblich von einander abweichenden Werthe dadurch einander näher kommen. — Möglich ist allerdings, dass auch bei gleicher Kohlensäurespannung des Venenblutes Unterschiede in der Sauerstoffspannung des venösen Blutes bei Mensch und Hund bestehen. Dafür würden die oben erwähnten Versuche von Falloise sprechen, wenn ein directer Vergleich zwischen unserem normalen Blut und dem in Falloise's Versuchen experimentell veränderten zulässig wäre. Die Aërotonometerversuche, die Strassburg[5]) angestellt hat, können dagegen nicht zum Vergleich herangezogen werden, da Strassburg nur Minimalwerthe erhalten hat.

4. Die Sauerstoffspannung des venösen Blutes bei Körperarbeit.

Alle bisher besprochenen Versuche sind bei Körperruhe angestellt; ~~einen~~ Versuch — Versuch 14 — haben wir ausgeführt, bei welchem Muskelarbeit geleistet wurde. In der Minute wurden 3 mal 5 kg 0,67 m hochgehoben und so langsam gesenkt, dass das Gewicht mit der Geschwindigkeit Null am Boden ankam und die Senkungsphase so lange

1) Wolffberg, Pflüg. Arch. Bd. VI.

2) Nussbaum, Pflüg. Arch. Bd. VII.

3) A. Falloise, Sur la tension des gaz du sang veineux. Bull. de l'acad. roy. de Belgique. 1902.

4) Chr. Bohr, K. Hasselbalch u. A. Krogh, Ueber den Einfluss der Kohlensäurespannung auf die Sauerstoffaufnahme im Blut. l. c.

5) Strassburg, Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. Bd. VI. S. 65.

dauerte, wie die Hebung. Wir können demnach die während der beiden Phasen geleistete Arbeit gleich hoch veranschlagen. Pro Minute würde sich danach 201 mkg oder pro Secunde 3,35 mkg berechnen. Sicherlich ergiebt diese Berechnung noch einen zu geringen Werth, da bei der Langsamkeit der Hebungen bezw. Senkungen noch eine erhebliche statische Arbeit geleistet wurde, wie besonders aus den Versuchen von Johansson und Koraen hervorgeht. Wir verzichten an dieser Stelle als unwesentlich darauf, diese Mehrarbeit zu berechnen und verweisen auf die Johansson-Koraen'sche Arbeit[1]).

Es zeigt sich zunächst, dass sich die venöse Sauerstoffspannung in den in Betracht kommenden 3 Proben ganz eng um das Mittel bei Körperruhe bewegt und dass somit gewiss Ausgleich der Spannungen erreicht ist. Die Werthe sind: 5,54 pCt., 5,37 pCt., 5,53 pCt., Mittel: 5,48 pCt.

Im weiteren Verlaufe des Versuches steigt die Ventilationsgrösse nicht unerheblich an. Trotzdem sehen wir kein Ansteigen der Sauerstoffwerthe, wie dies in Versuch 15, durch den künstlichen Kohlensäurereiz bewirkt, der Fall ist. Das Steigen der Ventilation in unserem Arbeitsversuche 14 muss als Effect des gesteigerten Energieaufwandes, des Mehrverbrauches an Sauerstoff betrachtet werden. Wir haben zwei Controlversuche angestellt, in welchen der Gaswechsel bei Körperruhe bestimmt wurde, da die Ergebnisse des Ruheversuches 13, der zum Vergleich dienen könnte, wegen nicht vollständig normaler Verhältnisse nicht als normale Ruhewerthe angesehen werden können. In der That liegen die Sauerstoffverbrauchswerthe mit 302—360 ccm in Versuch 13 für einen 47 kg schweren Menschen oberhalb jeder zulässigen Grenze. In den als Controlversuche verwerthbaren Versuchen 16 und 34 beträgt der Sauerstoffverbrauch demgegenüber nur 166 ccm pro Minute in dem einen, 156 ccm im zweiten Versuche, das macht 3,53 bezüglich 3,58 ccm O_2 pro Kilo Körpergewicht. Gegenüber diesen Werthen ist der Sauerstoffverbrauch in Versuch 14 um 85 ccm, d. h. um 53 pCt. gesteigert. Die Ventilationsgrösse ist im Arbeitsversuche ungefähr in demselben Maasse erhöht, sodass die Sauerstoffspannung in den respirirenden Alveolen sich zu 14,64 pCt. gegenüber 14,66 pCt. in den Ruheversuchen stellt.

Wenn des Ferneren die Sauerstoffspannung im Venenblute nicht deutlich von der bei Körperruhe abweicht, insbesondere also sich nicht verringert hat, so beweist dies, dass der Blutumlauf ein wesentlich schnellerer geworden sein muss. Dass dies für unseren Fall angenommen werden darf, dafür mag auch ein Hinweis in der Steigerung des Blutdruckes gegeben sein, der anstatt 75—80 mm bei Körperruhe 110 bis 125 mm bei der Arbeit betrug. Diese Beschleunigung der Circulation besteht trotz der ungünstigen Bedingungen, unter denen die Arbeit stattfand. Der wegen der vorzunehmenden Manipulationen mit dem Katheter ausgerüstete Kranke, musste sitzend mit einem Arme das über eine Rolle gezogene, in einem Abstand von ca. 40 cm von seinem Körper

1) Johansson u. Koraen, Die Einwirkung verschiedener Variabelen auf die Kohlensäureabgabe bei positiver Muskelthätigkeit. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 14. S. 60.



auf- und abgehende Gewicht heben, so dass er seine Athmung durch Inanspruchnahme der geeigneten Muskelgruppen gar nicht ausnutzen konnte. Zu einer noch stärkeren Vertiefung der Respiration und damit zweckmässigeren Steigerung der Ventilation und dadurch der alveolaren O_2-Spannung konnte es daher hier nicht kommen.

Der Körper verfügt über Regulationsmechanismen, die neben der Steigerung der respiratorischen Thätigkeit, für eine genügende Sauerstoffzufuhr zu den Geweben bei erhöhten Anforderungen sorgen. Es wird sich noch zeigen, dass die Betrachtung der Sauerstoffspannung in den respirirenden Lungenalveolen nur einen unsicheren Maassstab für die Sauerstoffversorgung in den Geweben abgiebt. Wir selbst waren nicht mehr in der Lage weitere Arbeitsversuche auszuführen.

Dass übrigens nicht in allen Fällen die O_2-Spannung im venösen Blute bei Muskelthätigkeit der bei Körperruhe gleich ist, wobei wohl auch das Maass der Muskelarbeit mit in Betracht kommt, werden wir noch an später zu besprechenden Versuchen von Zuntz und Hagemann am Pferde zeigen.

5. Die Kohlensäurespannung des venösen Blutes bei Körperruhe.

Dieselben Erwägungen, die für die Berechnung der Sauerstoffspannungen des Blutes gelten, kommen auch für die Beurtheilung der Kohlensäurewerthe in Betracht, und hier müssten dieselben Umrechnungen der erhaltenen Kohlensäurewerthe ausgeführt werden. Wir verzichten jedoch darauf, sie mitzutheilen, da die Kohlensäure-Menge und -Spannung des Blutes an sich einen ziemlich labilen Werth darstellt, der abgesehen von etwaigen individuellen Differenzen, die auf den verschiedenen Alkalescenzgrad des Blutes zu beziehen sind, erheblich schon durch mässige Aenderungen der Athemmechanik beeinflusst wird.

Die Abweichungen der Kohlensäurespannung des Venenblutes, die wir rechnerisch finden würden, von den experimentell direct gefundenen Werthen sind so gering, dass sie gegenüber den natürlichen Schwankungen zu vernachlässigen sind.

Wir geben deshalb nur die direct erhaltenen Werthe mit den zu ihrer Beurtheilung erforderlichen weiteren Versuchsdaten in der folgenden Tabelle VIII.

Von den in der Generaltabelle verzeichneten Werthen scheidet eine ganze Anzahl aus, sodass als brauchbar nur die in nachstehende Tabelle aufgenommenen bleiben. Bei den nicht mitbenutzten Werthen war entweder der Abschluss des Lungenstückes durch den Katheter nicht vollkommen, so z. B. in den Versuchen 1, 8 und 10, oder der Ausgleich der Gasspannungen in den verschlossenen Lungenlappen mit dem venösen Blute war nicht eingetreten, so in Versuch 2, 7 b, in mehreren Werthen aus Versuch 17, 18, 19, 22 und And. — 4 Werthe wurden nicht berücksichtigt, weil sie offenbar durch Analysenfehler gefälscht sind. Es sind die Werthe im Versuch 4, Versuch 7 a, Versuch 9 a und 12 a, die noch besprochen werden sollen.

Tabelle VIII.

Spannung der Kohlensäure in den offenen und geschlossenen Lungenalveolen.

1	2	3	4	5	6	7	8	
Versuchsnummer und Person	CO_2-Gehalt d. Exspir.-Luft	Alveol. CO_2-Sp. in der offenen Lunge		CO_2-Spannung in der abgeschlossen. Lunge		Athemvolum pro Min.	O_2-Verbrauch pro Min.	Art der Athmung
	pCt.	pCt.	mm Hg.	pCt.	mm Hg.	Lit.	ccm	
3. Zi . . a	3,85	5,05	35,91	6,714	47,67	5,54	271.4	Canüle
5. Herr X.	3,08	3,75	26,66	5,167	36,70	11.5	366.5	„
6. Knabe Y.	3,60	5,50	39,10	5,338	37,91	3.48	157.1	Mund
7. Frau Y.	3,22	—	—	4,62	32,85	8,15	344.0	Canüle
9c. Herr X.	2,69	3,85	27.36	5,72	40,62	7,25	228,6	„
11b. Herr X. cf. No. 5.	3,54	4,80	34.12	6.42	45,58	8.93	331.1	„
12b. } Herr X. cf. No. 9	3,43	4,38	30,57	5.54	39,33	9,66	281.5	„
12c.	—	—	—	6,18	43,88	9,70		„
12d.	—	—	—	5,79	41.11	9,50		„
13a. } Herr Zim.	4,15	6,3	44,79	6,57	46,65	5,10	302,7	Mund
13b.	4,05	6,4	45,50	8,09	57,10	6,15	360,0	„
17d. ders.	—	—	—	6,527	46,14	—	—	„
18b. } ders.	—	—	—	5,852	41,53	—	—	„
18c.	—	—	—	6,242	44,30	—	—	„
18d.	—	—	—	6,430	45,44	—	—	„
19b. } ders.	—	—	—	6,590	46,79	—	—	„
19c.	—	—	—	6.906	48,99	—	—	„
20a. } Fr. Schie. cf. No. 4.	—	—	—	5,641	40,04	—	—	„
20b.	—	—	—	5,671	40 25	—	—	„
21b. dies.	—	—	—	5,652	40,11	—	—	„
22c. } Herr Zim. cf. 13.	—	—	—	5,905	41,89	—	—	„
23b. } ders.	—	—	—	6,238	44,29	—	—	„
23c.	—	—	—	5,981	42,46	—	—	„
24b. } Fr. Schie. cf. 20	—	—	—	5,493	38,98	—	—	„
24c.	—	—	—	5,599	39,75	—	—	„
24d.	—	—	—	5,817	41,30	—	—	„
25b. } Herr Pet.	—	—	—	5,629	40,02	—	—	„
25c.	—	—	—	5,288	37,60	—	—	„
26b. } ders.	—	—	—	5,58	40,29	—	—	„
26c.	—	—	—	5,667	40,30	—	—	„
28a. } ders.	—	—	—	5,359	38,11	—	—	„
28b.	—	—	—	5,198	36,9	—	—	„
28c.	—	—	—	5,242	37,25	—	—	„
29a. } Herr Zim. cf. 13 ff.	3,624	5,56	39,53	7,714	54.82	5,76	—	„
29b.	—	—	—	7,826	55,60	6,13	—	„
31b. } Frau Za. cf. No. 3	2,75	3,7	26,30	4,863	34,47	8,33	232,89	„
32. Herr Hautz.	2,21	2,6	18.48	4,067	28 94	16,70	425,17	Mund

Es bleiben dann immerhin noch 37 Werthe, die an 9 Personen gewonnen sind.

Wie vorstehende Tabelle ergiebt, schwanken die Kohlensäurewerthe, und zwar nicht nur die des venösen Blutes, sondern auch die des arteriellen in weit erheblicherem Maasse, als das für den Sauerstoff der Fall ist.

sowohl individuell wie zeitlich bei denselben Versuchsindividuen. Den niedrigsten Werth für die venöse Kohlensäurespannung finden wir in Versuch 32 mit 4,067 pCt. bei einem Athemvolumen von 16,7 L. Den nächst niedrigen in Versuch 7 mit 4,62 pCt. = 32,80 mm Hg. Als Maximum: 8,91 pCt. = 57,1 mm Hg in Versuch 13 bei einem Athemvolumen von ca. 5 L. — 21 Werthe liegen zwischen 5 und 6 pCt., 10 zwischen 6 und 7 pCt., 2 zwischen 7 und 8 pCt., 1 über 8 pCt. Von 37 Werthen liegen also **31** zwischen **5** und **7** pCt. Kohlensäurespannung.

Betrachten wir zugleich die für das Athemvolumen und den Sauerstoffverbrauch gefundenen Werthe, so zeigt unsere Zusammenstellung auch den bekannten Zusammenhang dieser Factoren mit der Gestaltung der alveolaren Kohlensäurespannung in der abgeschlossenen Lungenluft. So sehen wir in Versuch 6, trotz kleiner Athemgrösse, in Folge des sehr niedrigen Sauerstoffverbrauches eine venöse Kohlensäurespannung von nur 5,34 pCt., dagegen in Versuch 3 trotz einer um $^2/_3$ höheren Athemgrösse aber auch eines fast das Doppelte erreichenden Sauerstoffverbrauches eine venöse Kohlensäurespannung von 6,7 pCt. In Versuch 13a liegt sie, bei fast gleichen Werthen für Ventilation und Verbrauch wie in Versuch 3, bei 6,5 pCt., und in Versuch 32 haben wir bei selbst 425 ccm Sauerstoffverbrauch nur 4,067 pCt. Kohlensäurespannung bei 16,7 L. Athemluft.

In Versuch 5 haben wir trotz eines Verbrauches von 366 ccm Sauerstoff bei 11,51 Athemgrösse eine Einstellung der venösen CO_2-Spannung auf 5,17 pCt., dem gegenüber ist sie im Versuche 11 bei derselben Person bei 331 ccm Sauerstoffverbrauch aber nur 8,9 l Athemluft erheblich höher, nämlich 6,42 pCt.

Diese beiden Versuche ergeben also ein directes Bild davon, wie bei annähernd gleichem Verbrauche die Ventilationsgrösse bestimmend auf den Kohlensäuregehalt des Venenblutes einwirkt.

Es kann nicht Wunder nehmen, dass wir in einzelnen Versuchen eine Steigerung des Athemvolumens über die Norm finden. Die Einführung des Lungenkatheters an sich, das Ungewohnte der Situation, Aengstlichkeit der Patientin treiben die Lungenventilation in die Höhe. Allerdings tritt damit zugleich auch eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches ein, und wenn die Steigerung der Lungenventilation auf eine Abnahme der Kohlensäurespannung im Venenblute hinwirkt, so umgekehrt der erhöhte Verbrauch auf eine Zunahme. — Immerhin werden diejenigen Werthe als die den natürlichen Bedingungen näheren zu betrachten sein, bei denen die Athemvolumina normale sind, d. h. 5—6 l pro Minute nicht übersteigen.

Nehmen wir das Mittel aller 37 Werthe, so ergiebt sich als venöse Kohlensäurespannung 5,94 pCt., also rund **6** pCt. = **42,5** mm Hg. Kohlensäuredruck.

Bemerkenswerth ist, in wie engen Grenzen dieser Werth bei vielen Individuen schwankt. Bei Frau Sch., in 3 Versuchsreihen mit 6 guten Bestimmungen, bewegt sich die Kohlensäurespannung zwischen 5,49 pCt. = 39 mm und 5,82 pCt. = 41,3 mm; bei N., gleichfalls in drei zeitlich

verschiedenen Versuchsreihen, zwischen 5,54 pCt. = 39,33 mm und 6,18 pCt. = 43,88 mm Hg. In weiteren Grenzen schwanken die Werthe für die venöse Kohlensäurespannung bei Zim. Wir verfügen bei ihm über 13 Bestimmungen. Davon liegen zwischen 5,85 und 5,90 pCt. 10, zwei jedoch bei ca. 7,75 pCt., einer bei 8,09 pCt. Die letzten drei Werthe, die wesentlich das Niveau der übrigen überragen, verlangen eine gesonderte Besprechung.

Der Werth von 8,09 pCt. wurde nach einem Abschluss von 42 Minuten Dauer gefunden, bei dem relativ niedrigen Athemvolumen von 6,15 l und dem colossalen Sauerstoffverbrauche von 360 ccm. Zu dieser Zeit bestand deutliche Cyanose und die Athmung des Kranken war durch Schleim in den Luftwegen behindert. Unter diesen Verhältnissen scheint der an sich auffallend hohe Kohlensäurewerth wohl erklärlich und als Ausdruck mangelhaften Gasaustausches annehmbar.

Die beiden andern bei 7,75 pCt. liegenden CO_2-Werthe (cf. Gen.-Tab.) wurden bei Zim. gefunden, nachdem die eine Lunge 15 bezw. 20 Minuten abgesperrt war. Auch hier bestanden keine vollständig normalen Verhältnisse, worauf die beginnende Cyanose des Patienten hinweist. Dafür, dass sich eine Steigerung des Kohlensäuregehaltes des Blutes ausgebildet hatte, spricht die erhöhte Kohlensäurespannung in den offenen Alveolen. Berechnet man dieselbe auf Grund der Athemtiefe von 292,06 und des durch die Analyse gewonnenen Werthes von 3,624 pCt. CO_2 in der Exspirationsluft, so liegt sie bei 5,50 pCt. Dieser hohe Werth für die CO_2-Tension in der offenen Alveole im Zusammenhang mit einem relativ niedrigen Athemvolumen und hohen Sauerstoffverbrauch lässt die im abgeschlossenen Gebiete gefundenen hohen Werthe verständlich erscheinen.

Anders ist es mit den in die vorstehende Tabelle nicht mit aufgenommenen Werthen von 9,62 pCt. in Versuch 7, 8,1 pCt., in Versuch 4 und 7,48 pCt. in Versuch 9a. Bei zwei (Versuch 4 und 9a) von diesen Werthen war der Bronchialabschluss, wie sich aus dem gleichzeitigen Verhalten der Sauerstoffspannungen ergiebt, ein unvollkommener. Nur bei der Probe in dem Versuch 7 mit 9,62 pCt. Kohlensäurespannung, die 20 Minuten nach der Absperrung entnommen ist, ist man nach dem Verhalten der Sauerstoffspannung berechtigt, anzunehmen, dass der Lungenlappen vollständig abgeschlossen war.

Diese Werthe erscheinen unverständlich, einmal durch ihre Höhe an sich, dann deswegen, weil sie in den ersten, wenn auch spät entnommenen Proben gefunden sind und weil die Kohlensäurespannungen im weiteren Verlauf des Abschlusses auf die den übrigen Versuchen entsprechenden Zahlen heruntergehen, ohne dass ein plausibler Grund dafür im Verhalten der Athemmechanik gegeben wäre. Analysenfehler erscheinen zwar ausgeschlossen, müssen aber doch wohl zugelassen werden, da wir eine andere Erklärung vor der Hand nicht geben können.

Nach Analogie der für die Ermittelung der Sauerstoffspannung im venösen Blute vorgenommenen Ueberschlagsrechnung würde sich die Kohlensäurespannung des venösen Blutes nur ganz unbedeutend erniedrigen, wenn wir die Kohlensäurespannung des nicht durch Abschluss eines Lungentheiles beeinflussten Blutes in Rechnung ziehen würden. Wir

können daher bei den an sich starken Schwankungen um fast 2 pCt. und in Berücksichtigung unserer auf S. 247 zusammengestellten Versuche von Correcturen der Werthe im einzelnen absehen und als normale, mittlere Kohlensäurespannung des venösen Blutes **6** pCt. = **42,5** mm Hg Druck ansehen.

Unsere Werthe zeigen eine auffallende Uebereinstimmung mit den von Strassburg[1]) mittelst des Pflüger'schen Aërotonometers am lebenden Hundeblute gewonnenen. Die 6 Werthe dieses Autors liegen zwischen 5,05 und 6,38 pCt. und ergeben ein Mittelwerth von 5,4 pCt. Vollkommen entspricht dem von uns gefundenen Mittelwerthe der von Falloise[2]), indem dieser 6 pCt. beträgt. Es handelt sich bei ihm jedoch um Thiere, deren Blut durch Mittel, die es gerinnungsunfähig machten, verändert war. Dem gegenüber liegen die von Wolffberg[3]) gleichfalls am Hunde mit einer der unsrigen analogen Methode, d. h. also mittelst des Lungenkatheters bestimmten Werthe, wie schon oben hervorgehoben, erheblich niedriger und zwar zwischen 3,2 und 4 pCt. Auf demselben Niveau, nämlich um 3,8 pCt. liegen auch die von Nussbaum[4]) gleichfalls mittelst des Lungenkatheters gewonnenen Zahlen.

Wolffberg selbst giebt allerdings schon an, dass seine tracheotomirten Hunde eine abnorm starke Ventilation hatten, wozu der sensible Reiz kommen mag, den der ohne Anästhesirung eingeführte und verweilende Katheter ausübte, ferner die im Verhältniss zum Menschen weit grössere Raumbeschränkung durch das Instrument, wodurch die Ventilation eine weitere Steigerung erfahren musste. All' das sind Momente, die geeignet waren, den Kohlensäuregehalt des Blutes abnorm zu erniedrigen.

Bei der absoluten Uebereinstimmung unserer Lungenkatheterversuche am Menschen mit den aërotonometrischen von Strassburg und Falloise dürften die in all' diesen Versuchsreihen gefundenen Werthe als maassgebend, die Wolfberg'schen und Nussbaum'schen dagegen als anomale angesehen werden.

6. Die Kohlensäurespannung des venösen Blutes bei Körperarbeit.

Eine besondere Besprechung bedarf wieder der eine Versuch 14, bei welchem während der ganzen Dauer Muskelarbeit geleistet wurde. Die sich auf Art und Dauer der Arbeit beziehenden Daten sind schon bei Besprechung des Verhaltens des Sauerstoffes gegeben worden. Der Versuch erlaubt zunächst keinen unmittelbaren Vergleich mit Versuch 13, da hier durch die Unruhe des Patienten, die Dyspnoe und den dadurch bedingten abnorm hohen Sauerstoffverbrauch bei relativ geringem Athemvolumen die Verhältnisse nicht dem normalen Ruhezustand entsprechen.

Jedenfalls lässt sich sagen, dass die Werthe der CO_2-Spannung des

1) Strassburg, Pflüger's Archiv. Bd. VI. S. 65.
2) Falloise, l. c.
3) Wolffberg, Inaug.-Diss. Bonn 1875 und Pflüger's Archiv. Bd. VI.
4) M. Nussbaum, Pflüger's Arch. Bd. VII.

venösen Blutes für Z. innerhalb der Breite liegen, die wir bei ihm auch bei Ruhe gefunden haben. Wir stellen die in Betracht kommenden Werthe in beifolgender Tabelle IX zusammen.

Tabelle IX.
Kohlensäurespannung des Blutes bei Ruhe und Arbeit.

1	2	3	4	5	6	7
Versuchsnummer der Generaltab.	Kohlensäuregehalt der Exspirationsluft pCt.	Kohlensäurespannung in den respirirenden Alveolen pCt.	Kohlensäurespannung des venösen Blutes pCt.	Athemgrösse in Litern	Sauerstoffverbrauch pro Min. ccm	Bemerkungen
13a.	4,15	6,3	6,5	5,10	302,7	Keine volle Körperruhe
13b.	4,05	6,4	8,09	6,15	360,0	Keine volle Körperruhe
14a.	2,73	4,28	5,64	6,6	246,5	Körperarbeit
14b.	—	—	6,52	7,2	—	„
14c.	—	—	6,60	7,8	—	„
14d.	—	—	6,87	8,5	—	„
16.	3,31	5,7	—	5,33	166,5	Körperruhe
29.	3,62	5,5	7,83	6,13	—	„
33.	3,79	6,6	—	4,40	214,7	„

Die Differenz, welche die drei letzten, unter sich nahezu übereinstimmenden Werthe des Arbeitsversuches gegenüber dem ersten Werthe desselben Versuches 14 zeigen, können sich nur aus einem in Folge allmählig eintretender Ermüdung gesteigerten Energieverbrauche erklären. Denn zur Annahme eines noch nicht eingetretenen Ausgleiches der Spannungen der Lungenluft und des venösen Blutes in Probe 1 liegt kein Grund vor, da bis zur Entnahme der 1. Probe der Lungenabschluss bereits 24 Minuten gedauert hatte. Das allerdings deutliche Ansteigen der Athemgrösse, die zu einer Zunahme des Minutenvolumens um fast 2 l von Probe a—d führte, müsste ja gerade den entgegengesetzten Effect auf das Verhalten der venösen CO_2-Spannung haben. Auch das Sinken der Sauerstoffspannung kann nur ein Ausdruck des allmählig eintretenden Mehrverbrauches sein. Für die Annahme einer Verlangsamung der Circulation, die das Resultat gleichfalls erklären könnte, liegt kein Grund vor, da Pulsfrequenz und Blutdruck, letzterer bei 6maliger Bestimmung, keine Veränderungen aufweisen.

Soweit wir sehen, ist der vorliegende Versuch der erste, bei dem CO_2 und O_2-Spannung des venösen Blutes während der Arbeit bestimmt wurden; auch an Thieren liegt kein Material hierüber vor, da bei den arbeitenden Thieren stets die Gasmengen des Blutes direct bestimmt und aus ihnen auf die Spannung zu schliessen versucht wurde.

7. Die Stickstoffspannung in der abgesperrten Lunge.

Es erübrigt nunmehr noch in diesem Kapitel auf das Verhalten des Stickstoffes in den abgesperrten Lungenabschnitten näher einzugehen, umsomehr, als dadurch die Ausgleichsvorgänge noch schärfer beleuchtet werden.

Tabelle X.

Stickstoffspannungen in der abgesperrten Lungenluft

Versuch No.	Dauer des Abschlusses	Stickstoffgehalt der abgeschlossenen Luft pCt.	
3	14 Min.	88,86	
	30 "	87,64	
5	17 "	89,02	
6	20 "	88,01	
7	34 "	92,01	
9	32 "	88,50	
11	37 "	88,04	
12	27 "	89,40	
	36 "	88,28	
	42 "	93,84	
13	30 "	87,96	
	42 "	86,80	
14	25 "	88,30	Arbeitsversuch
	34 "	87,95	
	37 "	88,03	
	42 "	87,55	
15	21 "	88,60	Kohlensäureversuch
	30 "	87,50	
	38 "	85,10	
	48 "	85,97	
17	17 "	87,87	
18	6 "	88,964	
	8 "	88,917	
	13 " 30 Sek.	89,685	
19	8 "	87,642	
	11 "	88,227	
20	6 " 30 "	89,985	
21	6 "	90,248	
22	8 "	89,790	
23	6 "	88,224	
	10 "	88,821	
24	10 "	88,935	
	15 "	88,640	
28	8 " 20 "	89,579	
	12 " 30 "	89,599	
29	20 "	86,546	
31	12 " 30 "	89,582	
32	8 " 15 "	90,754	

Die N-Spannung eines abgeschlossenen Lungentheiles muss sich im wesentlichen nach dem Verhalten der vorhandenen Kohlensäure und des Sauerstoffes richten. Diese Gase weichen in ihrer Spannung beim Beginne des Abschlusses erheblich von der Spannung der entsprechenden Gase im venösen Blute ab. Ausserdem treten sie, wie wir gesehen haben, mit dem Blute nicht nur in einen rein physikalischen Austausch, sondern in eine physiko-chemische Wechselbeziehung. Der Stickstoff hat zunächst dieselbe Spannung wie im Venenblute und folgt nur den rein physikalischen Absorptionsgesetzen. Es resultirt aus diesem Verhalten, dass der Gasaustauschprocess durch die Alveolarwand, durch CO_2 und O_2 eingeleitet wird, und zwar geschieht, wie schon erwähnt, der CO_2-Ueber-

tritt bis zum Spannungsausgleiche bei geringerer Menge in kürzerer Zeit, der des Sauerstoffes dagegen in grösserer Menge und langsamer. Der Stickstoff verhält sich zunächst rein passiv, sein Gehalt muss durch die Bewegung der beiden Gase procentisch ansteigen, und bis zu welch erheblichem Grade das geschieht, dafür giebt die Tabelle X einen Anhaltspunkt.

Es zeigt sich, dass die verwerthbaren N-Werthe zwischen 86,5 pCt. und 94 pCt. schwanken. Allerdings liegen nur vereinzelte Werthe in der Nähe dieser Grenzen, die überwiegende Mehrzahl liegt zwischen 88 und 90, das Mittel bei 89 pCt. Eine grosse Zahl anderer niedrigerer Werthe muss aus der Betrachtung fortbleiben, da in den entsprechenden Versuchen entweder kein vollkommener Abschluss erzielt oder noch kein Ausgleich erreicht war, oder weil die oben besprochenen, für das Verständniss unklaren, CO_2-Werthe das entsprechende Stickstoffniveau zweifelhaft machen.

Ist der Höhepunkt für den Stickstoff einmal erreicht, so bleibt sein Procentgehalt annähernd constant; die geringen Schwankungen, die er zeigt, sind abhängig von den durch Athemmechanik und Sauerstoffverbrauch des Körpers bewirkten Einflüssen auf die Spannung von CO_2 und O_2 im Blute.

Dieser Spannungszuwachs des Stickstoffes im abgeschlossenen Lungentheile, der 10 pCt. und mehr gegenüber der Norm, d. s. ca 76 mm Hg-Druck, beträgt, macht es verständlich, dass auch eine Resorption des N eingeleitet wird und dieser dann allmählich aus der Lunge verschwinden muss. Der mehr oder weniger grosse Abschluss von Lungentheilen muss den Stickstoffgehalt des Gesammtblutes erhöhen, und zwar um so mehr, je grösser der abgesperrte Lungentheil ist. Bei Absperrung eines bestimmten Lungenstückes bleibt — wenn einmal Ausgleich der Kohlensäure- und Sauerstoffspannungen gegenüber den Spannungen des Venenblutes eingetreten ist — ceteris paribus die Steigerung des Stickstoffgehaltes des Blutes die gleiche, bis es zur Atelectase des Lungenstückes kommt.

8. Ueber die Berechtigung aus dem Verhalten der Gasspannungen in der Lunge auf die Gasspannungen des Blutes zu schliessen.

Wenn man, wie es im Vorstehenden geschehen ist, experimentell die Spannungen in der Lunge feststellt und sie als Maass für die Spannungen der Blutgase nimmt, so macht man die Voraussetzung, dass beim Gasaustausch zwischen Blut und Lungenluft rein physikalische Gesetze maassgebend sind, die zu einem Spannungsausgleich führen, so wie wir es darzustellen versuchten.

Diese Voraussetzung wird von den meisten Autoren als zulässig erachtet werden, aber wir glauben doch, wenigstens kurz, darauf hinweisen zu sollen, dass sie nicht allseitig anerkannt wird.

Bohr[1]) hat in Thierversuchen zu gleicher Zeit die Gasspannungen

1) Bohr, Ueber die Lungenathmung. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 2.

in den Lungenalveolen und die des arteriellen Blutes bestimmt, und fand, dass, entgegen dem Verhalten, welches ein rein physikalischer Austausch erfordert, nicht selten die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes höher lag, als die alveolare und dessen Kohlensäurespannung tiefer.

Er schliesst hieraus, dass Spannungsdifferenzen zu beiden Seiten der Lungenalveolarwand allein nicht die Kräfte sein können, welche die Wanderung der Gase durch das Lungengewebe bewirken. Vielmehr dürfte eine active Rolle der Lunge beim Gasaustausch zwischen Lungenluft und Blut anzunehmen sein, eine Art secretorischer Process, eine Gassecretion, im Wesen den Drüsensecretionen ähnlich. Diese Anschauung suchen neuerdings Haldane und Smith[1]) zu stützen.

Eine solche Gassecretion hätte für uns heute nichts Unannehmbares, seitdem sie für die Absonderung des Sauerstoffes in die Schwimmblase der Fische als erwiesen erachtet werden kann.

Aber es fragt sich, ob sie auch durch Bohr's Versuche für die Lunge erwiesen ist. Das scheint uns vor der Hand nicht in dem Maasse der Fall zu sein, dass wir die alte Anschauung über Bord werfen sollten.

Bohr maass die Menge der Einathmungs- und Ausathmungsluft mittelst Gasuhren und stellte die Zusammensetzung letzterer — übrigens auch der ersteren, wo sie nicht Atmosphärenluft war — aus einer Durchschnittsprobe fest. Zu gleicher Zeit liess er das Blut einer Arterie in ein Aërotonometer eintreten, die Spannung seiner Gase sich gegen das dort vorhandene Gas ausgleichen und analysirte dieses Gas, was ihm die Gasspannung des arteriellen Blutes gab.

Das Aërotonometer bestand aus zwei senkrecht stehenden Cylindern, die an ihrem oberen Ende durch ein horizontales Rohr verbunden waren. Abwechselnd trat nun das Blut von unten her zunächst in den einen Cylinder ein und stieg in ihm empor, während es im zweiten Cylinder, der sich vorher gefüllt hatte, sich nach unten entleerte. Dann wurde eine neue Blutmenge in diesen getrieben, während aus dem anderen das Blut wieder ausströmte. So pendelte das im oberen Theil der Cylinder und im horizontalen Verbindungsrohre befindliche Gas zwischen den beiden Blutsäulen hin und her und hatte Gelegenheit in seiner Zusammensetzung sich gegen dessen Gase auszugleichen.

Die Zeit, die für das Zustandekommen des Ausgleiches erforderlich war, dauerte nur einige Minuten, ein ganzer Versuch $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde, das in das Aërotonometer eingetretene Blut verblieb dort fünf Secunden bis zu einer Minute, um dann wieder auszutreten und einer neuen Blutportion Platz zu machen.

Die einzelnen Werthe, die Bohr für die Zusammensetzung der Aërotonometerluft, d. h. also für die arteriellen Gasspannungen mittheilt, lassen sich natürlich einer Kritik nicht unterwerfen. Aber es finden sich doch solche unter ihnen, die ohne Weiteres nicht nur für unwahrscheinlich, sondern direct für unmöglich gelten müssen. So ist die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes in Versuch II bei Athmung atmosphärischer

1) J. Haldane u. Smith, Journ. of physiol. The absorption of oxygen by the lungs. Vol. XXII. S. 231.

Luft = 0, es müsste also das arterielle Blut frei von Kohlensäure sein, oder seine Kohlensäure müsste in nicht dissociabler Form vorhanden sein — beides ist gleich unannehmbar. In Versuch XIII, bei Athmung kohlensäurehaltiger Luft, ist sie gleichfalls nahezu Null, nämlich 0,9 mm; die Menge an dissociabler Kohlensäure müsste hier eine so geringe sein, wie sie bisher kaum gefunden wurde.

Aber wenn wir auch, abgesehen von diesen beiden Werthen, alle übrigen als sicher gelten lassen, so ist doch noch die Frage, ob sie der sichere Ausdruck sind für das Verhalten der Blutgasspannungen während des Versuches. Dieser dauerte, wie erwähnt, eine Viertel- bis eine halbe Stunde, die Ausgleichsvorgänge im Aërotonometer nur $2^1/_2$—4 Minuten. Es wird also die Aërotonometerluft sich höchstens gegen die durchschnittliche Gasspannung der letzten $2^1/_2$—4 Minuten des Versuches ausgleichen und die Gasspannungen dieses Blutes angeben. Uebrigens konnte die Aërotonometerluft sich auch nicht einmal gegen das ganze in den Apparat eintretende Blut ausgleichen, sondern im Wesentlichen nur gegen die oberen Partien der Blutsäule, während die unteren nicht am Ausgleiche theilnehmen konnten. Beide sind aber kaum als gleich zusammengesetzt zu betrachten. Die Gasprobe der Exspirationsluft aber, die die Spannungen in den Lungenalveolen anzeigt, entstammt der Dauer des ganzen Versuches. Beide Werthe sind also nicht ohne Weiteres vergleichbar, denn es ist nicht festzustellen, ob sich während des ganzen Versuches die alveolare Sauerstoffspannung ungeändert gehalten hat. Das ist sogar von vornherein garnicht anzunehmen; man muss im Gegentheil mit nicht unerheblichen Schwankungen der alveolaren Gasspannungen rechnen, und zwar nicht nur mit solchen, die erst in längeren Zeiträumen ablaufen, sondern auch mit solchen, die so schnell erfolgen, dass das Bohr'sche Aërotonometer sie garnicht angeben kann. Die Lungenventilation stellt keine constante Grösse dar, sie wechselt vielmehr schon in der Norm, wenn auch in geringem Maasse. In den Bohr'schen Versuchen, in denen den Thieren Pepton oder Blutegelinfus eingespritzt war, dürfte sie in den Peptonversuchen in erheblicherer Breite geschwankt haben. Daraus resultiren nun aber Schwankungen der alveolaren Gasspannungen, die sich dem Blute mittheilen und zu Differenzen der Blutgasspannungen führen müssen.

Diese Schwankungen der Blutgasspannungen können aber am Aërotonometer nicht in exacter Weise zum Ausdruck kommen, ja nicht einmal ein richtiger Durchschnitt wird gewonnen werden können. Denn ganz abgesehen davon, dass die Aërotonometerluft sich, wie erwähnt, nur gegen einen Theil des einströmenden Blutes ausgleichen kann, muss in Betracht gezogen werden, dass die Verweildauer des Blutes im Aërotonometer viel länger ist als die einer Respiration. Sie erstreckt sich über eine ganze Reihe von Athemzügen und steht zur Respirationsfrequenz in keiner bestimmten Beziehung.

Während in dem einen Versuche das Blut im Tonometer über vier Respirationen verweilt, verbleibt es in anderen für die Dauer von 5 oder 10 oder sogar von 45 Athemzügen im Apparate. Von jedem dieser Athemzüge gelangt ein Theil zur Analyse und trägt zur Bildung des

Mittelwerthes der alveolaren Gasspannungen bei, während immer nur der erste Theil des während derselben Zeit in die Arterien tretenden Blutes auf die Aërotonometerluft Einfluss hat.

Darum kann die Aërotonometerluft kein ganz richtiges Bild von den Spannungen der Blutgase geben, selbst nicht für den kurzen Abschnitt eines Respirationsversuches, während dessen das ins Aërotonometer eingetretene Blut mit dem Gase daselbst sich ausgleichen kann, und die Differenzen, die zwischen ihm und der Lungenalveolenluft von Bohr gefunden worden sind, genügen vorläufig nicht, um die Secretionstheorie in so vollkommener Weise zu sichern, dass die bisherige physikalische Anschauung verlassen werden muss.

Unsere auf Grund dieser letzteren gemachten Ueberlegungen glauben wir deshalb noch für berechtigt halten zu dürfen.

II. Ueber die Beziehungen von Spannung und Menge der Blutgase.

1. Methodik.

Bei der physikochemischen Bindung, in der sich der Sauerstoff, um zunächst von diesem Gase zu sprechen, befindet, muss einem jeden Sauerstoffpartiardruck, unter dem das Gas vom Blute aufgenommen wird, eine ganz bestimmte Menge Sauerstoff entsprechen. Diese Menge geht natürlich, da es sich nicht um einfach physikalische Bindung handelt, nicht proportional dem Drucke, sondern folgt ihren eigenen Gesetzen. Es muss deshalb die sogenannte Dissociationsspannung des Oxyhämoglobins, d. h. eben die Beziehung zwischen Sauerstoffdruck und aufgenommener Sauerstoffmenge erst durch besondere Untersuchungen festgestellt werden. Es handelt sich hierbei darum, Blutportionen mit Gasgemischen von verschiedenem Sauerstoffgehalt so lange in innige Berührung zu bringen, bis sogenannter Spannungsausgleich zwischen Gas und Blut eingetreten ist, sodann eine Quantität des Blutes zu entgasen und die in ihm enthaltene Sauerstoffmenge zu bestimmen. Zu gleicher Zeit wird der O_2-Gehalt der Gasmasse, mit der das Blut in Berührung bezw. Austausch stand, ermittelt. Dieser Sauerstoffwerth ist uns ein Maass für die Spannung, bei der das Blut seinen Sauerstoff aufnahm.

Wir wollen auf die früheren für diesen Zweck benutzten Methoden hier nicht näher eingehen, zumal allen diesen Verfahren gewisse Fehlerquellen anhaften. Wir erwähnen nur, dass insbesondere Ludwig und Gaule, P. Bert, Hüfner, Frédéricque Bestimmungen über die Beziehung zwischen Spannung und Menge ausgeführt haben.

Alle diese Versuche betreffen aber nur Thierblut und wir waren a priori nicht berechtigt, aus diesen Versuchen Rückschlüsse auf das menschliche Blut zu ziehen. Ferner ist ein grosser Theil der einschlägigen Versuche nicht mit normalem Blute, sondern mit Blutlösungen oder Lösungen aus Hämoglobinkrystallen verschiedener Herstellungsart ausgeführt worden.

Aus den letzten Jahren stammende Untersuchungen von Bohr[1]),

---

1) Chr. Bohr, Untersuchungen über die Sauerstoffaufnahme des Blutfarbstoffes. Kopenhagen 1885.



Loewy-Zuntz[1]) und Hüfner[2]) haben ergeben, dass gelöstes Blut und mehr noch Lösungen von Hämoglobinkrystallen, besonders wenn diese mit Hilfe von Alkohol dargestellt sind, sich anders in ihrer Bindungsfähigkeit für Sauerstoff verhalten, als normales Blut. Ihr Hämoglobin bindet den Sauerstoff weniger fest, die Dissociationsspannung ist also eine grössere.

Hierzu kommt, dass die Untersuchungen von Loewy und Zuntz am Hunde, mehr noch von Loewy[3]) am Menschen auch dafür sprechen, dass individuelle Differenzen in der Festigkeit der Sauerstoffbindung ans Hämoglobin bestehen müssen. Auf das Vorhandensein solcher individuellen Differenzen hat der eine von uns [H. v. Schrötter[4])] als ein nothwendiges Postulat der individuellen Widerstandsfähigkeit gegen mit Luftverdünnung verbundenen Sauerstoffmangel schon vor ihrem Nachweise hingewiesen. In demselben Sinne sprechen auch Ergebnisse, die P. Bert[5]) und neuerdings Hill und Macleod[6]) über das Verhalten der Sauerstoffaufnahme bei hohen Drucken gewonnen haben.

Wenn nun auch nach den obigen Untersuchungen die Möglichkeit einer individuell verschiedenen Sauerstoffbindung durch das Hämoglobin zugelassen werden muss, so braucht diese Differenz noch nicht auf Verschiedenheiten des Hämoglobins an sich zu beruhen. Es könnten ja Unterschiede in der Vertheilung des Hämoglobins in den Blutzellen, des Verhaltens ihres Stromas, des Salzgehaltes der Blutzellen hierbei wirksam sein. Nicht nothwendig ist es jedenfalls, entsprechend dem Standpunkte Bohr's, das Vorhandensein verschiedener Hämoglobine anzunehmen, die etwa bei den einzelnen Individuen in verschiedenem Mischungsverhältnisse vorhanden wären. Die Berechtigung der Annahme individueller Unterschiede bleibt auch bestehen, selbst wenn die von Bohr in seinen neuesten Arbeiten postulirten Correcturen wegen der CO_2-Spannung in den bezüglichen Versuchen berücksichtigt werden.

Wir haben deshalb an einer Reihe von Personen, bei denen wir die im vorstehenden Theile beschriebenen Versuche über Blutgasspannungen ausgeführt haben, zugleich auch die Blutgasmengen bestimmt, die den in Betracht kommenden Spannungen zukommen.

Wir bedienten uns der von Loewy und Zuntz kürzlich mitgetheilten Methodik, die hier an der Hand beistehender Abbildung, Fig. 16, nur kurz beschrieben werden soll.

Das zu untersuchende Blut kommt in eine dickwandige, ca. 300 ccm fassende Glasbirne. Diese wird durch einen Kautschukstopfen ver-

---

1) Loewy u. Zuntz, Ueber den Mechanismus der Sauerstoffversorgung des Körpers. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. S. 166.

2) Hüfner, Neue Versuche über die Dissociation des Oxyhämoglobins. Ebenda. 1901.

3) A. Loewy, Ueber die Dissociationsspannung des Oxyhämoglobins im menschlichen Blute. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. S. 231.

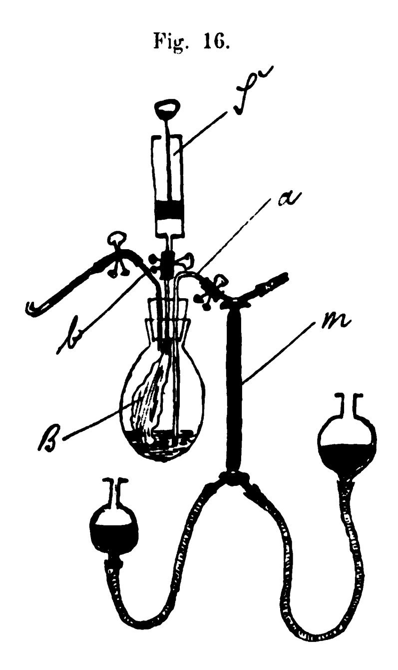
4) H. v. Schrötter, Zur Kenntniss der Bergkrankheit. Wien u. Leipzig. 1899.

5) P. Bert, La pression barométrique. Paris 1878. p. 764 ff.

6) Hill u. Macleod, The influence of compressed air and oxygen on the gazes of the blood. Journ. of physiol. XXIX, p. 382.

schlossen, der dreifach durchbohrt ist. Die eine Bohrung wird von einem capillaren Glasrohre a durchsetzt, das bis zum Boden des Ballons reicht und in das Blut eintaucht; durch die zweite Bohrung geht ein Capillarrohr b, das dicht unter dem Stopfen endet. Das Rohr a dient der Entnahme von Blut und steht demgemäss mit einem Messrohre M in Verbindung. Rohr b dient zur Entnahme einer Gasprobe und ist mit einem sogenannten Hackenrohre verbunden, aus welchem das Gas in ein Eudiometer getrieben werden kann. Die dritte Bohrung trägt ein kurzes Glasrohr, an welches luftdicht ein Kautschukballon gebunden ist. Durch Aufblasung dieses kann die gesammte über dem Blute stehende Luft nach aussen verdrängt werden und an ihre Stelle kann man ein Gasgemisch eintreten lassen, das annähernd diejenige Sauerstoffspannung hat, unter der man das Blut sich mit Sauerstoff sättigen lassen will.

Fig. 16.



Die so vorbereitete Birne wird in einem auf 38° erwärmten Wasserbade so lange geschüttelt, bis Spannungsausgleich erfolgt ist, d. h. bis das Blut sich für den Sauerstoffdruck der mit ihm geschüttelten Gasmasse gesättigt hat. Dann wird mittelst einer Spritze S der Gummiballon mit 38° warmem Wasser aufgeblasen, und der erzeugte Ueberdruck dazu benutzt, um eine Blutmenge in das zur exacten Bestimmung besonders eingerichtete Messrohr M, eine Portion des Schüttelgases durch b in ein Eudiometer überzuführen.

Die entnommene Blutmenge wird in der Pumpe entgast, der Sauerstoffgehalt des erhaltenen Blutgases bestimmt und daraus die Sauerstoffmengen, die in 100 ccm Blut enthalten sind, berechnet. Der Sauerstoffgehalt des Schüttelgases ergiebt nur das Maass für die Spannung, unter der die gefundene Sauerstoffmenge des Blutes aufgenommen wurde.

Jede Versuchsreihe besteht aus einer grösseren Zahl conform ausgeführter Bestimmungen, in denen jedoch die O_2-Spannung verschieden gewählt wird, für **eine** Bestimmung wird stets atmosphärische Luft zum Schütteln benutzt, um die O_2-Capacität des arteriellen Blutes berechnen zu können.

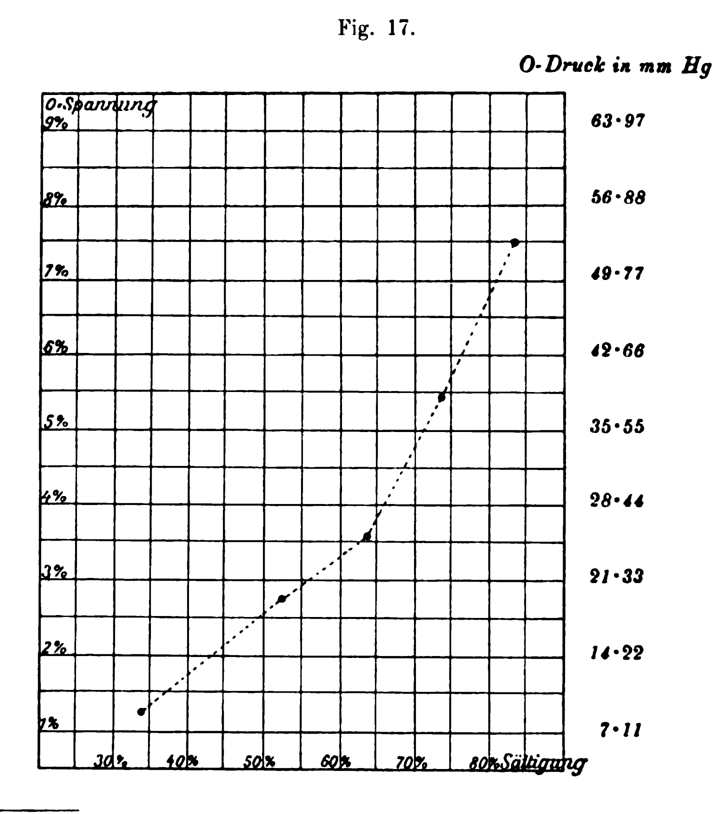
Die beim Schütteln mit atmosphärischer Luft aufgenommene Sauerstoffmenge dient als Maass für den Grad der Sättigung des Hämoglobins bei anderen bezw. niederen Sauerstoffspannungen. Sie wird = 100 gesetzt und danach die bei den niederen Spannungen aufgenommene Sauerstoffmenge in Procenten dieses Werthes ausgedrückt. Findet man z. B. dass ein Blut bei Sättigung gegen atmosphärische Luft 20 pCt. O_2 aufnimmt, dagegen bei einem 4 pCt. Sauerstoff enthaltenden Gasgemische nur 10 pCt., so sagen wir, dieses Blut sei zu 50 pCt. mit Sauerstoff gesättigt.

Es wurde auf diese Weise bisher die Dissociationsspannung des Sauerstoffhämoglobins im deckfarbenen Blute von 11 Personen bestimmt.

2. Ergebnisse.

Wir geben nachstehend die aus all' diesen Versuchen sich ergebenden Mittelwerthe in Gestalt einer Curve[1]), wie sie nach den an den 11 Menschen ausgeführten Versuchen gewonnen worden ist.

Fig. 17.



1) Entnommen aus A. Loewy, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. loc. cit.



Wir wollen an dieser Stelle zunächst darauf hinweisen, dass die Bindung des Sauerstoffes an das Hämoglobin hiernach eine bei weitem lockerere ist, als sie insbesondere nach Hüfner sein sollte.

Dagegen ergiebt sich aus der in der Loewy'schen Arbeit[1]) gegebenen Zusammenstellung in Curve 4, dass diese mittlere am Menschen gewonnene Curve fast genau übereinstimmt mit der seiner Zeit von P. Bert[2]) am Hunde construirten, ebenso mit der von Loewy-Zuntz am Hundeblut gewonnenen. Auch die Werthe von Strassburg und Wolffberg, betreffend die Beziehungen von Spannung und Menge im Venenblute, liegen auf demselben Niveau wie unsere im Obigen mitgetheilten Werthe.

Die L.'sche Arbeit zeigt aber weiter, was sich auch aus der folgenden Tabelle ergiebt, wie weit die Dissociationsspannungen einzelner Individuen von einander abweichen können. Will man deshalb die Dissociationsspannungen zur Grundlage weiterer Berechnung nehmen, so wird man dies ohne Bedenken nur thun können, wenn man sie direct für das betreffende Individuum bestimmt hat. Bei der Benutzung von Mittelwerthen wird man sich bewusst bleiben müssen, dass man nur Näherungswerthe erhält, die im Einzelfalle von den wirklichen nach oben oder unten nicht unbeträchtlich abweichen können.

Zwar zeigt es sich, dass, worauf schon früher hingewiesen wurde, bei den hohen Sauerstoffspannungen, wie sie für das arterielle Blut in Betracht kommen, selbst Spannungsdifferenzen um mehrere Procente nur geringfügige Abweichungen bei den einzelnen Individuen zeigen, bei den niederen Sauerstoffspannungen aber, wie sie für die Beurtheilung des Sauerstoffgehaltes in den Venen von Bedeutung sind, ergeben sich so erhebliche Unterschiede in der Beziehung von Spannung und Menge, dass hierdurch die Berechnung der Ausnutzung des Sauerstoffes und die weiteren Schlüsse auf die Circulationsgeschwindigkeit wesentlich beeinflusst wurden. —

Die Berechnung der in einem Blute enthaltenen Sauerstoffmenge auf Grund der bestehenden O_2-Spannung scheint sich nach den Ergebnissen neuerer Versuche Bohr's, die im Vorstehenden bereits Erwähnung fanden, noch complicirter zu gestalten.

Bohr zeigte nämlich, dass die einer bestimmten O_2-Spannung zukommende O_2-Menge im Blute — insbesondere bei den niedrigen O_2-Spannungen, wie sie an den Enden der Capillaren und in den Venen vorliegen — sehr wesentlich von der Kohlensäurespannung dieses Blutes beeinflusst wird. Die Kohlensäure wirkt spannungserhöhend auf den Sauerstoff, sodass also in einem kohlensäurereichen Blute bei einer bestimmten niedrigen Sauerstoffspannung weniger Sauerstoff enthalten ist, als in einem kohlensäurearmen.

Die vorstehend mitgetheilte Dissociationscurve lässt sich daher nicht ohne weiteres auf das im Venensystem kreisende Blut übertragen und zur Berechnung über die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes verwenden.

---

1) l. c.
2) Pression barométrique. p. 691.

Wie der eine von uns[1]) an anderer Stelle schon ausgeführt hat, sind mehrere der auf unsere Fälle bezüglichen Blutproben bei wechselnder Kohlensäurespannung untersucht und es können demnach die Correcturen an den in der Tabelle XI zusammengestellten Werthen im Sinne Bohr's angebracht werden, indem die Sauerstoffsättigungen der einzelnen Blutproben von der Kohlensäurespannung, bei der sie in vitro untersucht wurden, auf die im venösen Blute des betreffenden Individuums durch die Katheterversuche festgestellte alveolare Kohlensäurespannung umgerechnet werden.

Allgemein liesse sich dies an der Hand der Bohr'schen Daten ausführen, wenn wir für jeden unserer Versuche die Kohlensäurespannung, die in den Schüttelversuchen angewendet wurde, kennen würden. Das ist leider nicht der Fall, da nur in den letzten 7 von den insgesammt 12 Versuchen eine genaue Ermittelung der Kohlensäurespannung vorgenommen wurde. Wenn wir aus diesen Versuchen Mittelwerthe der Sauerstoffspannung ziehen, so müssen wir uns vor Augen halten, dass die Zahl der untersuchten Individuen vielleicht doch zu gering ist, als dass die bestehenden individuellen Schwankungen sich vollkommen ausgleichen würden. Als Resultat dieser 7 Versuche ergiebt sich, dass bei einer Sauerstoffspannung von **27,57** mm Hg die Sauerstoffsättigung des Venenblutes **51,8** pCt., bei **35,9** mm Hg **59,5** pCt., bei **43,9** mm **73,5** pCt. beträgt. Danach würde das menschliche Venenblut im Mittel zu **60** bis **65** pCt. gesättigt sein bei einer Sauerstoffspannung von 5,3 pCt., d. h. noch 60—65 pCt. derjenigen Sauerstoffmenge führen, die es aus atmosphärischer Luft bei Barometerdruck aufzunehmen vermag. Es ist das ein Werth, der nicht wesentlich höher liegt, als der am Hunde gefundene, bei dem nach Schöffer's Versuchen[2]) das Venenblut noch 57 pCt. des aus atmosphärischer Luft aufnehmbaren Sauerstoffes enthält.

Beim Pferde allerdings ist das Venenblut erheblich weniger sauerstoffreich. Eine Berechnung der von Zuntz und Hagemann[3]) veröffentlichten Versuche ergab uns, dass es nur noch 43 pCt. desjenigen enthält, den es bei Sättigung aus atmosphärischer Luft aufnehmen kann.

Unser Mittelwerth stimmt fast vollständig überein mit einem Werthe, den Loewy[4]) direct im strömenden Blute einer Armvene bei einer seiner Versuchspersonen feststellen konnte. Hier war das Blut zu $67^1/_2$ pCt. mit Sauerstoff gesättigt. —

Im Mittel konnte das Blut von 10 unserer Versuchsindividuen aus atmosphärischer Luft 19 Volumen pCt. Sauerstoff aufnehmen. Im Venenblute sind demnach noch ca. 12 Vol.-pCt. vorhanden.

Wir geben in der folgenden Tabelle XI die Einzelwerthe der venösen Sauerstoffspannungen der vier Personen, bei denen zugleich der Lungenkatheterismus ausgeführt und die Beziehung zwischen Sauerstoffmenge und Spannung im Blute bestimmt wurden. Neben unseren Mittelwerthen

1) cf. Loewy, Zur Frage der Dissociation des Oxyhämoglobins. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904.

2) Schöffer, Wiener akad. Sitzungsber. Bd. XLI. 1860.

3) Zuntz und Hagemann, Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. Landwirthsch. Jahrbuch. Bd. XXVII. Supplem. III. 1898.

4) Loewy, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904. S. 271.



sollen uns auch diese direct gewonnenen und der nothwendigen Correctur zugänglichen Werthe als die Grundlage weiterer Ermittelungen dienen.

Es handelt sich um die Personen, an denen die Versuche 3; 5 und 11; 9, 10 und 12; 13—19 sowie 22, 23 und 29 der Generaltabelle ausgeführt sind.

Tabelle XI.

1	2	3	4	5	6	7	8	
Versuchsperson und Nummer	Sauerstoffspannung in Procenten	Chemisch gebundene Sauerstoffmenge ccm in 100 Blut	Gesammte Sauerstoffmenge des Blutes ccm in 100 Blut	Procentische Sauerstoffsättigung des Blutes	Kohlensäurespannung der untersuchten Blutprobe	Kohlensäurespannung in der abgeschlossenen Lunge	Sauerstoffsättigung des Blutes, corrigirt für die in Stab 7 angegebenen Kohlensäurespannung	Bemerkungen
3 Frau Z.	**5,75**	**15.28**	**15,42**	**88.97**	23,50	47,67	**80,51**	
	19,15	**17,18**	**17,65**	100,00	—	—	—	
5 u. 11 Herr X.	**3,64**	**10,68**	**10,98**	**52,33**	38.26	45,58	**49,95**	Die Sättigungswerthe dieser Versuchsperson stimmen sehr gut mit den allgemeinen Mittelwerthen überein.
	3,96	**10,22**	**10,33**	**49,17**	29,11	—	**42,91**	
	4,0	11,59	11,86	55,70	—	—	49.23	
	4,5	12,58	12.8	60,50	—	—	58,33	
	5,0	14.04	14,38	67,50	—	—	66.83	
	5.5	15,61	15,75	75,00	—	—	75.33	
	5,8	16.56	16,71	79,50	—	—	80.43	
	6.26	**18.09**	**18,28**	**87,08**	49,48	—	**88,29**	
	20,03	**20,81**	**21,30**	100,00	—	—	—	
9 – 10,12 Herr N.	**3,97**	**12.14**	**12,24**	**69,52**	23,07	39.97	**57,18**	
	20,26	**17,46**	**17,96**	100,00	—	—	—	
13—29 Herr Z.	**2,78**	**8,28**	**8.34**	**41,11**	50,27	45,12	**42.27**	Mittelwerthe aus 7 Versuchen.
	4,48	**15,27**	**15.37**	**75,75**	40,47	—	**73,77**	
	5,00	16,12	16.24	80,00	—	—	75,00	
	5,23	16,39	16.52	81,40	—	—	78,00	
	5.75	16,81	16,95	83.50	—	—	**78,46**	
	5,84	**17,05**	**17,20**	**84,70**	30,60	—	—	
	17,71	**20,14**	**20,58**	100,00	—	—	—	

Die Tabelle enthält ausser den experimentell direct ermittelten Werthen für die Beziehungen zwischen Sauerstoffmenge und Spannung — diese sind durch fetten Druck hervorgehoben — noch eine Anzahl anderer, für unsere Zwecke wichtiger Sauerstoffspannungen durch Interpolation berechnet, sowie die für die im Venensystem herrschende Kohlensäurespannung nach Bohr corrigirten Werthe.

Betrachtet man diese Tabelle mit ihren corrigirten Einzelwerthen so findet man, dass der Sauerstoffgehalt im Venenblute gerade dieser Individuen über dem Mittel liegt. Er beträgt in dem einen Falle gegen 80 pCt. (Versuch 3 Frau Z.), bei einer zweiten Person (Herrn X. Versuch 5 und 11) gegen 70 pCt., bei einer dritten (Herrn Z.) gegen 76 pCt.

Die Tabelle lässt ferner erkennen, welchen Einfluss die gleichzeitige Berücksichtigung der Kohlensäurewirkung haben kann. Besonders dort, wo das Blut mit einem wenig Kohlensäure enthaltenden Gasgemisch geschüttelt wurde, kann die Umrechnung auf den hohen CO_2-Gehalt des venösen Blutes,

wie er durch den Katheter ermittelt wurde, 10 pCt. und mehr betragen. So stellt sich die Sauerstoffsättigung bei Frau Z. anstatt auf 88,97 pCt. auf nur 80,5 pCt., bei Herrn N. anstatt 69,5 auf nur 57,2 pCt. Dabei handelt es sich um Personen, deren venöse Kohlensäurespannung das Mittel nur wenig übertraf. Wenn nun, wie sich aus Tabelle VIII ergiebt, die Kohlensäurespannung in der abgeschlossenen Alveole bis zu 8 pCt. steigen kann, wie es im Versuch 13b u. 29 an Z. der Fall ist, so wird sich natürlich der Effect auf die Dissociation des Sauerstoffhämoglobins noch erheblicher stellen und die Differenz zwischen dem im Experiment erhaltenen und im venösen Blute wirklich vorhandenen, noch vergrössern. —

III. Ueber die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes seitens der Gewebe.

1. Bei Körperruhe.

Durch die so gewonnenen Daten der den einzelnen Spannungen, speciell auch den des Venenblutes zukommenden Sauerstoffmengen, sind wir nunmehr in der Lage, den Verlust, welchen das arterielle Blut bei seinem Durchgange durch die Körpercapillaren erlitten hat, also die Ausnützung des Sauerstoffes (Ma—Mv) für unsere Versuche zu ermitteln.

Einer exacten Berechnung dieses Werthes stellen sich jedoch mannigfache Schwierigkeiten entgegen. Die wesentlichste ist darin gegeben, dass wir, wie schon früher hervorgehoben ist, nicht mit vollkommener Sicherheit die Spannung des in den Arterien kreisenden Blutes kennen und demgemäss nicht sicher die Sauerstoffmengen desselben bestimmen können. — Zunächst ist schon, wie S. 229 ff. auseinandergesetzt, die Berechnung der Alveolargasspannungen aus der Exspirationsluft keine absolut sichere. Ferner könnte man, die Richtigkeit dieser Werthe angenommen, selbst wenn kein Abschluss eines Lungentheiles stattfände, mit Rücksicht auf die bekannten Versuche von Pflüger, P. Bert, Geppert und Zuntz, Zuntz und Hagemann doch nicht ohne weiteres annehmen, dass das Arterienblut für die berechnete alveolare Sauerstoffspannung vollkommen mit Sauerstoff gesättigt ist und man kann demnach auch nicht genau aus der alveolaren Sauerstoffspannung die im Arterienblut enthaltene Sauerstoffmenge ableiten. Sie bleibt vielmehr um eine schwankende Grösse hinter der vollen Sättigung zurück. Diese Differenz beträgt im Mittel etwa 1 pCt., ist jedoch auch noch von der Art der Athemmechanik abhängig. — Nach unseren heutigen Vorstellungen könnte sie jedenfalls durch eine gesteigerte Lungenventilation zum Verschwinden gebracht werden.

Die weitere Schwierigkeit, welche aus dem Abschluss einer mehr oder weniger grossen Lungenpartie sich ergiebt, liesse sich, wie oben gezeigt, rechnerisch beheben, ist jedoch, wie gleichfalls im Vorstehenden ausführlich erörtert ist, bedeutungslos. Ferner müssen an unseren direct gewonnenen Werthen für die aus der Sauerstoffspannung sich berechnenden Sauerstoffmengen im Venenblute noch die im vorigen Capitel erörterten, durch den Kohlensäuregehalt des Venenblutes bedingten Correcturen angebracht werden. Es folgt aus alledem, dass wir die Sauerstoffmengen

im arteriellen wie im venösen Blute nicht nach einheitlichem Schema berechnen können, vielmehr nach den jeweiligen Versuchsbedingungen, die für die Berechnung in Betracht kommenden Correcturen verschieden ansetzen müssen. — In der Entscheidung darüber ist so allerdings eine gewisse Subjectivität nicht auszuschliessen, und die weiteren Schlüsse, die wir auf die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes sowie auf die Geschwindigkeit des Blutumlaufes daraus ziehen, sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. — Wir dürfen allerdings nicht vergessen, dass es sich um Functionen handelt, die nicht nur von Individuum zu Individuum, sondern schon an der gleichen Person durch einen selbst geringen Wechsel der Respirations- und Circulationsbedingungen Schwankungen unterliegen, dass man also keineswegs einen allgemein gültigen Werth für die procentischen Gasmengen des arteriellen und venösen Blutes und damit für die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffs in den Capillaren und weiter für die daraus zu berechnende Dauer des Blutumlaufes einsetzen kann.

Es kann sich im Allgemeinen nur darum handeln, die Grössenordnungen, die in Betracht kommen, festzustellen, dafür einen Durchschnittwerth zu finden und zu ermitteln, in welcher Breite die Werthe nach oben und unten Abweichungen vom Mittel erfahren.

Wir halten es daher für richtig, die im Folgenden zu ermittelnden Werthe auf verschiedenen Grundlagen zu berechnen und zwar so, dass wir der Berechnung das eine Mal Mittelwerthe zu Grunde legen, andererseits an Einzelfällen unter den verschiedenen möglichen Annahmen die Schwankungen eruiren, mit denen man es gegebenenfalls zu thun haben kann.

Am sichersten, weil aus einer sehr grossen Zahl von Versuchen gewonnen, scheinen uns hier die allgemeinen Mittelwerthe zu sein, wie wir sie für die mittlere Sauerstoffspannung des venösen Blutes am Menschen, sowie für die dieser zukommende Sauerstoffsättigung gefunden haben.

Erstere betrug (cf. S. 242 ff.) **5,3** pCt. Sauerstoff, die dieser zukommende Sauerstoffsättigung war entsprechend dem S. 270 Ausgeführten 60—65 pCt. Nehmen wir als für die Ausnützung im Thierkörper günstigsten Fall an, dass das arterielle Blut beim Durchgange durch die Lungen 1 Vol.-Procent weniger Sauerstoff aufnähme, als es beim Schütteln mit atmosphärischer Luft aus dieser aufnehmen könnte, so würde, wenn wir die mittlere Sauerstoffcapacität des Blutes mit 20 Vol.-pCt. annehmen, das arterielle Blut 19 Vol.-pCt. Sauerstoff enthalten und das venöse, noch zu 62,5 pCt. gesättigte Blut würde noch **12.50** Vol.-pCt. führen, d. h. es wären **6,50** Vol. Sauerstoff aus 100 ccm arteriellen Blutes in den Geweben verbraucht worden.

Betrachten wir demgegenüber die Resultate einer Reihe von Versuchen, in denen sei es alle oder die Mehrzahl derjenigen Faktoren bestimmt wurde, die wir zur Beurtheilung der Ausnutzung brauchen, so stellen sich die Ergebnisse nicht unwesentlich anders dar.

Alle hierher gehörigen Werthe finden sich Tabelle XII vereinigt.

Ihre erste Abtheilung (A) enthält diejenigen Versuche, bei denen directe Bestimmungen der Spannung sowohl wie der zugehörigen Mengen der Blutgase vorliegen. Ihre zweite (B) solche, bei denen wohl die Spannung der



venösen Blutgase ermittelt wurde, ihre Menge jedoch unter Zugrundelegung der oben auf Seite 270 angegebenen Mittelwerthe angenommen ist.

Tabelle XII.

Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes in unseren Versuchen am Menschen.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Versuchs-Nummer	Athemgrösse in Litern	Sauerstoffsättigung bei Schüttelung mit atmosphärischer Luft	Sauerstoffgehalt bei Annahme voller O_2-Sättigung des Blutes in den Lungen: im arteriellen Blute Vol.-pCt.	Sauerstoffgehalt bei Annahme voller O_2-Sättigung des Blutes in den Lungen: im venös. Blute Vol.-pCt.	Differenz der Sauerstoffmengen Vol.-pCt.	Sauerstoffgehalt bei Annahme mangelhafter O_2-Sättigung des Blutes in den Lungen: im arteriellen Blute Vol.-pCt.	Sauerstoffgehalt bei Annahme mangelhafter O_2-Sättigung des Blutes in den Lungen: im venös. Blute Vol.-pCt.	Differenz der Sauerstoffmengen Vol.-pCt.	
A.	Herr X.	5.	11,50	21,3	20,38	16,71	3,67	—	—	—	
		11.	8,34	21,3	20,19	15,75	4,44	—	—	—	
	Herr Z.	13.	5,62	20,6	—	—	—	18,56	15,45	3,11	Ventilationsgrösse, Mittel aus 2 Bestimmungen
		14.	8,28	20,6	19,77	15,65	4,12	—	—	—	Ventilationsgrösse, Mittel aus 3 Bestimmungen
		15a.	6,50	20,6	19,90	15,45	4,45	18,90	15,45	3,45	
		15b.	7,64	20,6	19,98	16,27	3.71	18,98	16,27	2,71	
		29.	6,13	20,6	19,93	15,86	4.07	—	—	—	
B.	Frau Z.	31.	8,33	17,65	17,15	12,00	5,15	—	—	—	
		3.	5,54	17,65	—	—	—	15,90	12,03	3,87	
	Herr N.	9.	7,25	17,96	17.46	12,38	5,08	—	—	—	
		12b+c.	9,68	17.96	17,56	12.66	4,90	—	—	—	
		12d.	9,5	17,96	17,56	1,76	15,80	—	—	—	

Die Correcturen, die wir im Einzelfalle an diesen Versuchen bezüglich der Gase des Venenblutes anbringen, ergeben sich aus den vorstehend gemachten Auseinandersetzungen, dagegen müssen wir noch in Kürze auf eine Besprechung der angenommenen Gasspannungen im arteriellen Blute eingehen.

Für die Beurtheilung der Sauerstoffmenge, die in den athmenden Alveolen aufgenommen wird, kommt es im Wesentlichen auf die Grösse der Lungenventilation an, d. h. darauf, ob wir annehmen können, dass eine volle Entfaltung der Lunge bei der Respiration stattfindet. — Das wird sicher in jenen Versuchen zutreffen, wo die Athemgrösse wesentlich das normale Athemvolumen übertrifft.

So ist es wohl sicher in Versuch 5, 9, 11, 12, 31, wo die Athemgrössen zwischen 11,5 l und 7,25 l betragen, der Fall. Für die Versuche 3 und 13 können wir diese Annahme wohl nicht machen, denn das Athemvolumen übersteigt hier nicht erheblich das normale. Einen Zweifel bezüglich voller Sättigung können aber solche Versuche erwecken,

wo, wie in Versuch 15, die Athemsteigerung eine mittlere ist; aber wir müssen uns vor Augen halten, dass diese Steigerung allein durch eine stärkere Ventilation der offenen Lungentheile geleistet wird, deren Entfaltung demnach eine stärkere sein muss, als sie die Betrachtung der Ventilationssteigerung an sich anzeigt. Denn wenn beispielsweise bei Absperrung von $1/3$ oder $1/5$ der Lunge 8 Liter geathmet werden, so würde dies einer Lungenentfaltung entsprechen, die, wenn alle Lungentheile an der Athmung theilnähmen, 12 Liter bezw. 9,6 Liter fördern würde. Bei Absperrung einer ganzen Lunge geht ein Athemvolumen von 8 l mit einer Lungenentfaltung einher, die bei Athmung beider Lungen 16 Liter liefern würde. Ganz enorm ist die Steigerung der Athmung im Falle 32 (cf. Generaltabelle), wo die eine Lunge 16,7 l pro Minute athmete.

Wir sind daher auch wohl berechtigt, anzunehmen, dass in den Fällen, wo über 7 l von den für die Respiration benutzten Lungenpartien geathmet worden sind, auch der alveolaren Sauerstoffspannung entsprechend volle Blutsättigung erreicht wurde. Auf der Tabelle XII haben wir die verwerthbaren Versuche in der Weise berechnet, dass wir für Versuch 5, 9, 11, 12, 14, 29, 31 die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes nur unter der Annahme einer dem alveolaren Sauerstoffdruck entsprechenden vollkommenen Sättigung in den Alveolen berechnet haben. In den Versuchen 3 und 13 glauben wir nicht berechtigt zu sein, mit Sicherheit volle Sauerstoffsättigung anzunehmen und haben die Rechnung so ausgeführt, als ob dem arteriellen Blute ein volles Sauerstoffprocent an der Sättigung fehlte, die es sonst bei dem vorhandenen Sauerstoffdruck in den Lungenalveolen erreichen würde. In dem übrig bleibenden Versuch 15 sind beide Berechnungen gegeben. Wir glauben nach obigem, dass die unter der Annahme voller Sättigung sich ergebenden höheren Werthe für die Ausnutzung der Wahrheit entsprechen, jedoch sind die bei Annahme mangelnder Sauerstoffsättigung berechneten Sauerstoffwerthe insofern lehrreich, als sie zeigen, welch bedeutenden Einfluss die scheinbar geringe Differenz in der Arterialisirung auf die Beurtheilung der Ausnutzung und demgemäss, wie sich erweisen wird, auf die Circulationsgeschwindigkeit und das Herzschlagvolumen hat.

Ist doch diese Differenz eine derartige, dass in den Versuchen 15a und 15b die Ausnützung bei mangelhafter Sauerstoffsättiguug des arteriellen Blutes um 28 pCt. geringer wäre, als bei Annahme vollkommener Sättigung; um soviel müsste dann natürlich auch das Ergebniss für die Umlaufgeschwindigkeit und das Herzschlagvolumen schwanken.

Schliesslich bemerken wir noch, dass die für den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes eingesetzten Zahlenwerthe in jedem Falle auf Grund der in der Arbeit von Loewy und Zuntz[1]) gemachten Angaben aus den in Stab 3 unserer Tabelle mitgetheilten Werthen der maximalen Sauerstoffsättigung gegenüber atmosphärischer Luft berechnet sind.

Betrachten wir zunächst die in Stab 6 verzeichneten Werthe für die Sauerstoffausnutzung des Blutes in denjenigen 6 Versuchen, in

1) A. Loewy u. N. Zuntz, l. c.



welchen alle nothwendigen Unterlagen für die Berechnung vorhanden sind, so finden wir, dass beim Durchgang durch die Capillaren zwischen 3,11 und 4,45 Vol.-pCt. O_2 verloren gehen. Dabei schwankt die Ausnutzung in allen den Versuchsreihen, wo wir mit Recht eine volle Sauerstoffsättigung annehmen können, in relativ engen Grenzen, nämlich zwischen 3,67 und 4,45 pCt., und liegt bei den beiden in Betracht kommenden Personen X., Versuch 5 und 11, und Person Z., Versuch 13—29 auf genau dem gleichen Niveau. Der einzige Versuch, in dem sich die auffallend geringe Ausnutzung von 3,11 berechnet, ist derjenige, wo wir glaubten, nicht volle Sättigung annehmen zu sollen. Nehmen wir das Mittel aller 7 Versuche, so finden wir als Durchschnittswerth für den Sauerstoffverlust des arteriellen Blutes in den Capillaren einen solchen von 3,94, also rund **4,0** Vol.-pCt.

Vergleichen wir mit den eben besprochenen Versuchen das Ergebniss der in Gruppe B der Tabelle vereinigten, so scheidet zunächst Versuch 12 d aus. Es ist das derjenige Versuch, wo der Gehalt des Venenblutes an Sauerstoff beziehungsweise die Abgabe des arteriellen Sauerstoffes eine pathologische geworden ist, wie wir schon besprochen haben. Es bleiben 4 Versuchsreihen an 2 Personen, bei denen die Ausnutzung nicht unwesentlich höher ist, als bei Gruppe A.

Wir wiederholen, dass sich dieselben auf Personen beziehen, bei welchen wir für den Sauerstoffgehalt des Venenblutes die S. 270 angegebenen Mittelwerthe zu Grunde gelegt haben.

Bei den Versuchspersonen Z. und X. der Gruppe **A** handelt es sich um solche, bei denen die Dissociationsspannung des Oxyhämoglobins, wie S. 271 u. folg. ausgeführt, von dem allgemeinen Mittelwerthe stärker abweicht und zufällig bei beiden gerade in dem Sinne, dass deren Dissociationsspannung eine abnorm niedrige ist. Natürlich sind die an diesen beiden Personen in allen Einzelheiten direct ermittelten Werthe als sicherer zu betrachten, als jene, die durch Einführung von Mittelwerthen erhalten wurden, aber es sind Individualwerthe. —

Wenn wir alle Einzelwerthe, die sich in Tabelle XII finden, in Betracht ziehen, so sind diese gegenüber unserem Gesammtmittelwerthe auffallend niedrig. Das rührt nicht etwa daher, dass wir den neueren Versuchsergebnissen folgend, angenommen haben, dass die Sättigung des arteriellen Blutes in den Lungen nicht unerheblich gegenüber jener bei Sättigung mit atmosphärischer Luft zurückbleibt, denn auch bei Berechnung des Mittels haben wir diesem Umstande Rechnung getragen.

Aber wenn wir selbst die sicher unrichtige Annahme machen, dass sich das Arterienblut in den Lungen ebenso vollkommen mit Sauerstoff sättigt, wie beim Schütteln mit Luft, so würde, wie ein Blick auf die Tabelle XII (Stab 3 und 6) zeigt, die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes im höchsten Falle immer nur **5,5** Vol.-pCt. betragen. Das ist nun noch immer weniger, als die Ausnützung beträgt, welche in den älteren Versuchen von Schöffer und in den neueren sehr zahlreichen von Zuntz und Hagemann gefunden worden ist, und auch weniger, als sich für unseren Gesammtmittelwerth von 6,5 Vol.-pCt. berechnet.

Am Hunde hatte Schöffer[1]) eine Sauerstoffabgabe im Gewebe von 6—7 Vol.-Procent O_2 gefunden, und am Pferde finden sich in Zuntz und Hagemann's Versuchen Abgaben, die in den Ruheversuchen zwischen 5,87—10,33 Vol.-Procent schwanken, und im Mittel aus den 10 verwerthbaren Versuchen 7,29 Vol.-Procent betragen. Besonders in diesen letzteren Untersuchungen treten uns enorme Schwankungen in den einzelnen Versuchen entgegen, denen gegenüber die in unseren, allerdings weniger zahlreichen, Versuchen gefundenen Werthe sich in relativ engen Grenzen bewegen.

Rechnen wir, bevor wir auf weitere vergleichende Betrachtungen eingehen, die absoluten Werthe für den in den Capillaren verschwundenen Sauerstoff auf Procentwerthe des ursprünglich in den Arterien vorhandenen um, so ergeben sich die folgenden Zahlen:

Tabelle XIII.
Procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes in unseren Versuchen am Menschen.

	Versuchsperson und Nummer	Absoluter Sauerstoffverlust aus 100 Blut in ccm Sauerstoff	Procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes	Sauerstoffgehalt des Venenblutes in Procenten seiner Sättigung gegenüber atmosphärischer Luft
A.	5.	3,67	18,0	78,5
	11.	4,44	22,0	74,0
	13.	3,11	16,7	75,0
	14.	4,12	25,9	76,0
	15a.	4,45	22,3	75,0
	15b.	3,71	18,6	79,0
	29.	4,07	20,5	77,0
B.	31.	5,15	30,0	67,9
	3.	3,87	24,3	68,1
	9.	5,08	29,0	68,9
	12b + c.	4,90	27,8	70,4

Wir sehen aus vorstehender Zusammenstellung, dass zwischen 16,7 und 30 pCt. des in den Arterien vorhandenen Sauerstoffes von den Geweben verbraucht worden sind. Im Mittel der 6 Versuche, in denen die Ausnutzung des Sauerstoffes direct ermittelt werden konnte (Gruppe A), stellt sich dieselbe auf **20,6** pCt. Der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes ist ein noch sehr hoher. Wenn wir denselben in Procenten derjenigen Menge ausdrücken, die das Blut aus atmosphärischer Luft aufzunehmen vermag, so finden wir, dass er um ca. 10 pCt. schwankt; er beträgt zwischen 67,9 pCt. und 79 pCt. der vollen Sättigung. Bei den in Gruppe A zusammengefassten Versuchsreichen liegt der Sauerstoffgehalt des Venenblutes im Mittel bei **76,4** pCt., in Gruppe B bei 68,8 pCt. der Sättigung.

Wie schon wiederholt bemerkt, stellt sich der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes der 2 Personen, von denen die 6 in Gruppe A zusammengefassten Ergebnisse stammen, höher, die Ausnutzung also geringer, als

1) Schöffer, loc. cit.

dies bei Zugrundelegung unserer Mittelwerthe, die aus einer grösseren Anzahl (11) von Individuen gewonnen wurden, der Fall ist, denn dann wird die Ausnutzung des arteriellen Blutes eine stärkere, der Sauerstoffreichthum des venösen Blutes ein geringerer. Berechnen wir die procentische Ausnutzung des Sauerstoffes auf Grund unseres allgemeinen Mittelwerthes von **6,5** Vol.-Procent, so erhalten wir, wenn wir wiederum wie oben eine Sauerstoffcapacität von 20 ccm Sauerstoff in 100 Blut, bezw. 19 ccm in 100 arteriellen Lungenblutes zu Grunde legen, eine Ausnützung von **34,2** pCt., correspondirend einer Sättigung des Venenblutes von **62,5** pCt. Auch in dieser Weise ausgedrückt ist natürlich der Sauerstoffverlust des arteriellen Blutes höher, als in den Einzelfällen unserer Tabelle. — Vergleichen wir mit diesem von uns am Menschen festgestellten Mittelwerth die procentische Ausnutzung des Sauerstoffes, wie sie Schöffer[1]) am Hunde ermittelt hat, so beträgt diese 38 pCt. (arterielles Blut 19,2 pCt., venöses Blut 11,9 pCt., Sauerstoffverlust 7,3 pCt.), ist also unserem Mittelwerthe sehr naheliegend. Schöffer fand weiter, dass sein Hundeblut bei voller Sättigung gegen atmosphärische Luft 1,5 pCt. mehr Sauerstoff enthielt, als das in den Arterien kreisende. Das venöse Blut enthielt 11,9 pCt. Die Differenz beträgt 20,7—11,9 pCt. = 8,8, das sind 42,5 pCt.; das Venenblut ist demnach zu **57,7** pCt. mit Sauerstoff gesättigt.

Die Versuche von Zuntz und Hagemann am Pferde sind bezüglich der Ausnutzung des Sauerstoffes durch die Gewebe noch nicht verwerthet worden.

Bei der Bedeutung, die der Frage jedenfalls zukommt, haben wir die entsprechenden Auswerthungen nach den in den Protokollen zum Capitel IX, S. 371 und ff. niedergelegten Daten für den Sauerstoffgehalt des Arterien- und Venenblutes vorgenommen und daraus die procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes berechnet.

Diese Werthe finden sich in folgender Tabelle XIV vereinigt.

Aus ihr ergiebt sich, dass bei Körperruhe im Mittel **51,6** pCt. des arteriellen Sauerstoffes verschwinden, das venöse Blut enthält demnach beim Pferde bei Körperruhe im Mittel noch **48,4** pCt. des arteriellen Sauerstoffes; die Schwankungen der Ausnutzung sind auch hier enorme, so dass die Ausnutzung bei Körperruhe in Minimo 34,96 pCt., in Maximo 75,8 pCt. beträgt.

Berechnen wir des besseren Vergleiches wegen auch für das Pferdeblut den Sauerstoffgehalt des Venenblutes, bezogen auf die maximale O_2-Sättigung dieses Blutes gegenüber atmosphärischer Luft, so erhalten wir folgenden Mittelwerth. Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes — Mittel aus 10 Versuchen — betrug **13,95** Vol.-Procent O_2. Das mit Luft geschüttelte Blut nahm im Mittel mehr auf: 1,3 pCt. Sauerstoff; es enthielt also 15,25 Vol.-Proc. Das Venenblut hatte im Mittel noch einen Gehalt von **6,66** Vol.-Proc.: daraus ergiebt sich, dass es noch gesättigt zu $\frac{6{,}66 \times 100}{15{,}25}$ = **43,7** pCt. war.

1) Sitzungsberichte d. k. Academie der Wissenschaften in Wien. Bd. XXXXI. 1860. S. 589.

Tabelle XIV.

Procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes beim Pferde.

A.

Versuchs-Nummer	Procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffs bei Körperruhe
105a	65,45
113a	62,38
125c	52,38
134a	48,20
136a	36,36
136d	75,80
141a	34,96
141d	50,84
148a	49,78
148b	40,25
	Mittel = 51,64 pCt.
	Max. d. Ausnutzung 75,80 Min. „ „ 34,96

B.

Versuchs-Nummer	Procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes bei Körperarbeit
105b	86,72
113b	51,90
134b	75,78
136b	80,98
136c	64,51
141c	66,12
148d	56,36
	Mittel = 68,91 pCt.
	Max. d. Ausnutzung 86,72 Min. „ „ 51,90

Wir stellen der Uebersicht wegen die Werthe für die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes und den Sauerstoffgehalt des Venenblutes für Mensch, Hund und Pferd in der folgenden Tabelle zusammen.

Tabelle XV.

	100 ccm arteriellen Blutes verlieren ccm Sauerstoff	Procent. Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes durch die Gewebe	Procent. Sauerstoffsättigung des Venenblutes*	Bemerkung
Mensch	3,94	20,6	75,1	direct bestimmt conf. Tab. XII Gruppe A.
	4,23	27,8	68,1	Aus den Mittelwerthen berechnet conf. Tabelle XII Gruppe B.
	6,5	34,2	62,5	Allgemeines Mittel.
Hund	7,3	38,0	57,7	
Pferd	7,29	51,64	43,7	

* Gegenüber Sättigung mit atmosphärischer Luft.

Wir glauben darauf hinweisen zu sollen, dass die Berechnung der Ausnutzung des Sauerstoffes in Procenten der ursprünglich in den Arterien vorhanden gewesenen Menge, für die Beurtheilung des Vorganges sich weniger zweckmässig erweist und viel weniger eindeutige Resultate liefert, als die Angabe der absolut aus 100 ccm Blut verschwindenden Sauerstoffmengen. Bei der Procentberechnung spielt nämlich der eweilige arterielle Sauerstoffgehalt eine Rolle und es muss daher bei eicher absoluter Entnahme des Sauerstoffes seitens der Gewebe der centische Ausdruck für die Ausnutzung niedriger ausfallen bei hohem riellen Sauerstoffgehalte und umgekehrt. Daher würde beim Pferde

mit seinem niederen Hämoglobingehalt und seinem dementsprechend niedrigen arteriellen Sauerstoffgehalt, im Mittel von 14 pCt., sich die procentische Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes höher stellen müssen, wenn sich auch alles übrige wie bei Mensch und Hund verhielte.

In der That sehen wir, dass die absolute Entnahme beim Pferde (conf. Tabelle XV) genau dieselbe ist wie beim Hunde; höher jedoch als die, welche sich nach unseren Durchschnittswerthen beim Menschen berechnet. Da Hund und Mensch den gleichen absoluten Sauerstoffgehalt im arteriellen Blute haben, so geben für diese die procentischen Angaben einen genau so präcisen Ausdruck für die Menge des verschwindenden Sauerstoffes wie die absoluten Werthe. —

Ziehen wir nun nicht die berechneten Mittelwerthe in Betracht, sondern diejenigen, die von uns an 2 Personen direct festgestellt werden konnten, so differiren die Ausnutzungswerthe erheblich gegen das aus der Gesammtzahl unserer Versuche resultirende Mittel. Ebenso ist die Abweichung noch immer eine starke gegenüber jenen Versuchen, in denen nur der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes bestimmt wurde, während für die O_2-Menge des venösen das corrigirte Mittel der Beziehung von Spannung und Menge benutzt wurde.

Für die eine der beiden Personen, Pat. Z., liegt die Erklärung für die gefundene geringe Ausnutzung, die dahin führte, dass das Venenblut noch zu 75 pCt. mit Sauerstoff gesättigt war, darin, dass die Dissociationsspannung des Oxyhämoglobins für diese Person erheblich vom Mittel abweicht; der gefundenen O_2-Spannung des Venenblutes entspricht ein den Durchschnitt weit übertreffender Gehalt an Sauerstoff, daher musste die Ausnutzung eine abnorm geringe sein. Bei dem zweiten Falle, Pat. X., finden wir zwar eine dem Mittel entsprechende Dissociationsspannung: hier aber liegt die gefundene venöse Sauerstoffspannung so hoch, dass dadurch der hohe Sauerstoffgehalt des Venenblutes bedingt ist. Der Werth für die Ausnutzung ist daher ein geringer.

Bei der Gruppe B haben wir für die gefundenen Spannungen die mittlere Sauerstoffsättigung des Venenblutes zu Grunde gelegt. Wenn hier nichtsdestoweniger die Ausnutzung hinter dem Mittel zurückbleibt, so liegt dies daran, dass die Sauerstoffcapacität gerade bei diesen Individuen eine abnorm geringe ist. Da wir jedoch nicht wissen, ob der Sauerstoffgehalt des Venenblutes gerade hier dem Mittel entspricht, und es vielmehr nicht ausgeschlossen ist, dass er unter dem Mittel liegt, so könnte die Ausnutzung doch eine erheblichere sein, als sie sich unter unseren Annahmen ergeben hat. Jedenfalls erscheinen diese Werthe weniger sicher, als die der Gruppe A und weniger zuverlässig, als derjenige Werth von 6,5 Vol.-Procent, zu dessen Aufstellung sowohl für den Sauerstoffgehalt des venösen wie auch für den des arteriellen Mittelwerthe zu Grunde gelegt wurden.

Wenn in unseren Versuchen der Tabelle XII die Verwerthung des arteriellen Sauerstoffes eine geringe gewesen ist, so kann dies zwei Ursachen haben, entweder ist der Sauerstoffverbrauch pro Minute ein geringer gewesen, oder der Blutumlauf ein so schneller, dass die Gewebe dem sie durchströmenden Blute nur wenig von seinem Sauerstoff entnahmen.

Der erstere Fall eines niederen Sauerstoffverbrauches trifft nun in unseren Versuchen nicht zu, er ist im Gegentheil ein abnorm hoher gewesen, wie ein Blick auf Tabelle XVI, S. 284, zeigt. Es kann sich daher nur um ein Abweichen des zweiten Factors vom Mittel handeln, nämlich um eine Veränderung des Blutumlaufes, und zwar muss dieser über das Mittel beschleunigt sein. Die theoretisch verlangte Beziehung zwischen der Grösse der Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes und dem gesammten Sauerstoffverbrauche kommt in unseren Versuchen überhaupt nicht klar zum Ausdrucke. Der bestehende Zusammenhang muss durch Momente, welche auf die Circulationsgeschwindigkeit und damit auf die Grösse der Ausnutzung verändernd einwirken, verdeckt werden. Die weiteren Ausführungen zu diesen Punkten werden im folgenden Capitel gegeben werden. Hier soll uns die Frage nur insoweit beschäftigen, ob etwa in unserer Methode Momente gegeben waren, geeignet, die Circulation zu beschleunigen. Das war zweifellos der Fall.

Bei unseren Versuchsindividuen bestand zumeist eine Steigerung der Lungenventilation, diese musste zunächst zu einer besseren Sauerstoffversorgung des Blutes führen, sodann aber zu einer Steigerung der Circulationsgeschwindigkeit, welche ihrerseits wieder eine verminderte Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes im Gefolge hat. Beide Vorgänge wirken in der Richtung zusammen, den Sauerstoff des venösen Blutes zu erhöhen.

Andererseits ist aber der hohe Sauerstoffverbrauch geeignet, diesen Momenten entgegenzuwirken. Man muss sagen, dass die Aenderungen in der Ausnutzung, welche die Gesammtheit der durch unser Verfahren herbeigeführten Wirkungen verursacht hat, keine sehr bedeutenden sein können, denn die in unseren Versuchen gefundene Sauerstoffspannung des venösen Blutes weicht in denjenigen Versuchen, in denen nur der Lungenkatheterismus ohne gleichzeitige Vornahme eines Respirationsversuches ausgeführt wurde, und in denen volle Körperruhe weit besser gewahrt war, nicht von den mit der complicirteren Versuchsanordnung ab. In demselben Sinne spricht auch das Verhalten der venösen Kohlensäurespannung, die, wie schon hervorgehoben (S. 259), derjenigen entspricht, die mittelst des Aërotonometers von Strassburg und Falloise am Hunde gefunden wurde.

Die den venösen Sauerstoffgehalt beeinflussenden Momente sind jedoch nicht nur der von uns benutzten Versuchsmethodik allein eigen, vielmehr müssen wir betonen, dass solche Wirkungen sich auch in den am Hunde und deutlich auch in den am Pferde ausgeführten Versuchen geltend gemacht haben. Im nächsten Capitel werden wir noch ausführlich darauf eingehen. Hier sei nur erwähnt, dass diese Wirkungen im Thierversuche noch complicirter sind, als in unseren Versuchen. Die scheinbar einfache Versuchsmethodik der Entnahme von Blut aus einer Arterie und dem rechten Herzen hat einerseits gleichfalls zu einer Beschleunigung der Circulation und zu einer geringeren Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes geführt; andererseits heben Zuntz und Hagemann selbst hervor, dass durch den Herzkatheter eine gewisse Stauung des Venenblutes zu Stande gekommen sein konnte, durch welche

die Ausnutzung hätte gesteigert werden müssen. Sie corrigiren in letzterem Sinne ihren Durchschnittswerth für die Ausnutzung von 8,15 auf 7,15 Vol.-Proc. Mit Rücksicht auf die nachweisbar die Circulation beschleunigenden Momente dürfte vielleicht noch eine zweite Correctur in einem der von Zuntz-Hagemann angebrachten entgegengesetzten Sinne nothwendig erscheinen.

Wenn die Blutentnahme aus dem rechten Herzen beim Pferde verändernd auf die Circulation einwirkt, so muss dies wohl auch beim Hunde der Fall sein, bei dem neben dem Eingriffe selbst noch die Wirkung der abnormen Lagerung und der Fesselung in Betracht kommt. Beim Hunde ist die Blutmenge pro Körperkilo annähernd die gleiche, wie beim Menschen. Des ferneren liegt der Sauerstoffgehalt seines arteriellen Blutes auf derselben Höhe, wie bei diesem. Auch ist die Dissociationsspannung seines Oxyhämoglobines, d. h. die Beziehung zwischen Spannung und Menge des Sauerstoffs im Blute, dieselbe wie beim Menschen.

Abweichend ist allein der Sauerstoffverbrauch pro Kilo Thier, der beim Hunde deutlich höher liegt und um so höher, je kleiner das Thier ist.

Wenn wir nun finden, dass der Sauerstoffgehalt des Venenblutes beim Menschen höher liegt, beziehungsweise die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes geringer ist, als beim Hunde, so weist dies darauf hin, dass die Circulationsgeschwindigkeit beim Hunde von der des Menschen nicht wesentlich abweichen wird.

Als Resultat unserer Versuche und Ausführungen würde sich ergeben, dass die auf Tabelle XII und XIII zusammengestellten Versuche als Einzelfälle Werth und Bedeutung haben, dass sie jedoch aus den oben genau erörterten Gründen nicht verallgemeinert werden dürfen. Sicherer in ihrer allgemeinen Gültigkeit sind jedenfalls die mit Hülfe der allgemeinen Mittelwerthe gewonnenen Zahlen, aus denen sich ergiebt, dass der Mensch in Bezug auf die Ausnutzung des in den Arterien enthaltenen Sauerstoffes besser als der Hund gestellt ist. Auch in Bezug auf den Sauerstoffvorrath des venösen Blutes steht der Mensch etwas besser da.

Das Pferd hat eine auf demselben Niveau liegende oder vielleicht sogar eine noch etwas stärkere Ausnutzung seines arteriellen Sauerstoffes als der Hund, und es ist auch in sofern schlechter als der Hund gestellt, als in Folge des niederen Sauerstoffgehalts des Arterienblutes das venöse Blut viel sauerstoffärmer sein muss, als das des Hundes; es führt, wie schon oben erwähnt, nur 6,6 Vol.-Procent, gegenüber 12 Vol.-Procent bei Hund und Mensch, in seinem Venenblute. Demnach würde es gesteigerten Anforderungen an den Sauerstoffverbrauch weniger gewachsen sein und ihnen nur durch eine viel bedeutendere Steigerung der Circulation, also auch der Herzarbeit gerecht werden können.

2. Sauerstoffausnutzung des Blutes bei Körperarbeit.

Einer näheren Beleuchtung bedarf wieder der Versuch 14, bei welchem wir den Einfluss körperlicher Arbeit auf die Ausnutzung zu

studiren in der Lage waren. Die Arbeit bestand, wie erwähnt (S. 253), im Emporziehen von Gewichten mit einem Arm in sitzender Stellung durch etwa 30 Minuten. Vergleicht man die Ausnutzung in diesem Versuche mit den übrigen von derselben Person bei Ruhe vorliegenden Werthen, wie sie in Tabelle XII (S. 274) zusammengestellt sind, so zeigt sich, dass dieselbe auf dem Niveau der übrigen liegt; sie erreicht nicht einmal den höchsten bei Ruhe gewonnenen Werth (Versuch 15). Der Mittelwerth der Ausnutzung bei dieser Person beträgt bei Körperruhe 3,84 pCt., das Maximum 4,45 pCt., die Ausnutzung bei Körperarbeit 4,12 pCt. Dieses Resultat wird nur durch die Annahme von compensatorischen Vorgängen erklärlich; denn wie schon gelegentlich der S. 254 gegebenen Besprechung der venösen Sauerstoffspannung in diesem Versuche hervorgeht, war hier der Sauerstoffverbrauch ganz erheblich gegenüber dem Ruhewerthe gesteigert. Man hätte also eine stärkere Ausnutzung bei Körperarbeit erwarten dürfen. Wie jedoch gleichfalls schon oben ausgeführt, liegt die Ursache der relativ geringen Ausnutzung in einer Beschleunigung der Circulationsgeschwindigkeit, wofür ja in dem Verhalten von Blutdruck und Puls, die beide gesteigert sind, ein Hinweis gegeben ist. Es versteht sich, dass das Ergebniss dieses einen Versuches nicht verallgemeinert werden darf. Man muss annehmen, dass bei anders gestalteter, besonders auch bei intensiverer, ganz sicher aber bei einer sei es durch ihre Dauer, sei es durch ihr Uebermaass zu Erschöpfung führenden Muskelarbeit die Ausnutzung eine Steigerung gegenüber jener bei Körperruhe erfahren wird.

Es erscheint auch hier wieder interessant, dasjenige zum Vergleiche heranzuziehen, was Zuntz und Hagemann an arbeitenden Pferden ermittelt haben. Die Arbeit bestand im Gehen auf horizontaler oder geneigter Bahn.

Wir haben die in Betracht kommenden Versuche bereits in Tab. XIVB zusammengestellt. Aus ihnen ergiebt sich, dass die Ausnutzung bei Körperarbeit eine erheblich stärkere ist als bei Körperruhe. An Stelle einer solchen von 51,64 pCt. haben wir eine solche von 68,91 pCt. mit einem Maximum von 86,72 pCt. und einem Minimum von 51,90 pCt.

In absoluten Werthen gestaltet sich die Ausnutzung so, dass bei 13,95 ccm Sauerstoff in 100 arteriellem Blut nur **4,365** ccm in 100 ccm venösen Blutes sich finden. 100 Blut verlieren also in den Capillaren **9,61** ccm Sauerstoff.

IV. Ueber die Mengen des in der Zeiteinheit umlaufenden Blutes und die Dauer des Blutumlaufes beim Menschen.

1. Bei Körperruhe.

Wie schon einleitend hervorgehoben, sind wir durch die Kenntniss der Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes einerseits und durch die Kenntniss des Gesammtsauerstoffverbrauches pro Minute andererseits in der Lage, die Geschwindigkeit des Blutumlaufes beim Menschen zu berechnen.

Nehmen wir an, 100 ccm Blut würden beim Durchgange durch die Capillaren a ccm Sauerstoff verlieren und der Sauerstoffverbrauch pro Minute betrage A, so muss eine dem Verhältniss von A : a entsprechende

Blutmenge x die Capillaren in der Minute passiren. Wir haben also die Proportion $A : a = x : 100$, woraus $x = \frac{A \times 100}{a}$ folgt.

Kennen wir nun die thatsächlich im Körper vorhandene Blutmenge, so sind wir auch im Stande, die Zeit y zu bestimmen, innerhalb welcher diese einmal die Capillaren passirte.

Bezeichnen wir die im Körper vorhandene Blutmenge mit M, die in einer Minute die Capillaren passirende Blutmenge mit M_1, so verhält sich $M : M_1 = y : 60$ und $y = \frac{M \times 60}{M_1}$, oder wenn wir beide Gleichungen vereinigen, so ergiebt sich die Kreislaufszeit y in Secunden nach $y = \frac{60\,M}{\frac{100\,A}{a}} = \frac{6}{10} \cdot \frac{aM}{A}$, und wenn wir das Verhältniss der procentischen Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes zum Sauerstoffverbrauche pro Minute $\left(\frac{a}{A}\right)$ mit S bezeichnen, so ist die Kreislaufszeit durch **0,6** MS in Secunden ausgedrückt.

Tabelle XVI enthält die für diese Berechnung nothwendigen Daten sowie die Resultate zusammengestellt; als Grundlage für dieselbe dienen die in Tabelle XII enthaltenen Werthe, sowie die Grössen für den Sauerstoffverbrauch pro Minute, die sich in der Generaltabelle verzeichnet finden.

Tabelle XVI.

Blutumlaufzeit in unseren Versuchen am Menschen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Versuchs-nummer	Sauerstoff-verbrauch pro Minute	Absoluter Sauer-stoffverlust von 100 ccm Blut	Körpergewicht Kilo	Sauerstoff-verbrauch pro Kilo	Gesammte Blut-menge in Litern	Pro Minute umlaufende Blut-menge in Litern	Pro Minute und Kilo umlaufende Blutmenge in ccm	Dauer eines Blutumlaufs in Sekunden	S.
{ 5.	366,5	3,67	85	4,3	6,54	10,0	118	39,2	0,010
{ 11.	331,1	4,44	85	3,9	6,54	7,23	85	54	0,013
{ 13.	331,3	3,11	47	7,04	3,62	10,64	227	20,4	0,009
14.	250,0	4,12	47	5,32	3,62	6,07	129	36,0	0,016
15a.	182,35	4,45	47	4,0	3,62	4,10	87	53,0	0,024
15b.	155,87	3,71	47	3,3	3,62	4,20	87	52,0	0,024
29.	247,7	4,07	47	5,3	3,62	6,08	129	36,0	0,016
{ 31.	232,9	5,15	54,5	4,5	4,07	4,52	83	54	0,022
{ 3.	271,4	3,87	53	5,11	4,07	7,00	132	34,6	0,014
{ 9.	228,6	5,08	54	4,23	4,15	4,50	83	55,0	0,022
12b+c.	281,5	4,90	54	5,21	4,15	5,74	106	43,4	0,017
12d.	—	15,8	54	5,21	4,15	1,78	33	140,0	0,056

Die im Körper vorhandene Blutmenge haben wir unter der Annahme berechnet, dass dieselbe nach den hierüber vorliegenden Daten $^1/_{13}$ des Körpergewichtes ausmacht. Will man dafür nach Anderen $^1/_{15}$

annehmen, so würden sich die Umlaufszeiten um etwas mehr als 10 pCt. verringern, d. h. sich die Geschwindigkeit dementsprechend erhöhen. Man kann sich leicht davon überzeugen, dass dabei die Differenzen so geringe sind, dass es hier practisch ohne Bedeutung ist, ob man $^1/_{13}$ oder $^1/_{15}$ als Blutmenge annimmt.

Wir haben auch für diese Betrachtung unsere Versuche in zwei Gruppen getrennt, wovon die erste wieder diejenigen zusammenfasst, in denen alle zur Rechnung nothwendigen Daten direct bestimmt sind, während jene der zweiten Gruppe diejenigen umfasst, bei welchen wohl die Sauerstoffcapacität des Blutes bestimmt war, während für die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes ein Durchschnittswerth genommen wurde. — Beobachtung 12d fällt vorläufig für diese Betrachtung aus, da hier, wie schon öfter erwähnt, bereits pathologische Verhältnisse vorlagen.

Halten wir uns zunächst an die Blutmengen, die pro Minute im Körper umlaufen, so bestehen zwischen beiden Gruppen keine erheblichen Differenzen. Dagegen sind die Unterschiede innerhalb jeder Gruppe nicht unbeträchtlich. Fassen wir alle unsere Versuche zusammen, so finden wir

als Minimalwerth einen Umlauf von **4,1** l Blut pro Minute
als Maximalwerth **10,64** l „ „ „

Die Differenz beträgt über 100 pCt. —

Die Betrachtung der pro Minute umlaufenden Blutmengen an sich giebt uns jedoch noch kein deutliches Bild von dem Verhalten des Blutkreislaufes. Darum ist allerdings die Kenntniss der Blutmenge, die im Ganzen pro Minute umgetrieben wird, nicht bedeutungslos. Ihr Werth liegt nach einer anderen Seite hin, insofern, als dieselbe für die Grösse der Herzarbeit von Wichtigkeit wird. — Das Nähere hierüber wird im folgenden Capitel gebracht werden.

Wichtiger ist eine Berechnung der der Gewichtseinheit des Individuums pro Minute zukommenden Blutmengen.

Dividirt man die in Tabelle XV Stab 7 enthaltenen Werthe durch das Körpergewicht (ebendiese Tabelle Stab 4), so ergiebt sich die Blutzufuhr pro Kilo Körpergewicht.

Sie beträgt, wenn wir vorläufig von dem pathologischen Werth in Versuch 12d absehen, bei dem dieser Werth 33 ccm ist, in minimo zu **83** ccm, in maximo zu **132** ccm.

Auf Versuch 12d kommen wir noch zurück. — Versuch 13 mit 227 ccm kann nicht als Ruheversuch betrachtet werden. Er verhält sich wie ein Arbeitsversuch. Es war dies der erste Versuch an Z., der, an die Versuche noch nicht gewöhnt, eine gezwungene Haltung annahm und Muskelspannungen ausführte, die den Sauerstoffverbrauch enorm in die Höhe trieben, sodass dieser die Werthe bei voller Körperruhe um ca. 100 pCt. übertraf, wie sich aus den Versuchen 15, 16 und 34 ergiebt. —

Aber auch alle anderen Werthe der Tabelle sind noch nicht eigentliche Ruhewerthe, da durch die Einführung des Lungenkatheters und die gleichzeitige Athmung an der Gasuhr die Circulationsverhältnisse doch als beeinflusst anzusehen sind.

Näher kommen wir der Wahrheit, wenn wir an Stelle der in obiger Tabelle XVI verzeichneten Einzelwerthe für die Berechnung des Blutumlaufes unsere allgemeinen Mittelwerthe, speciell den für den Sauerstoffverlust in den Capillaren — aus 100 Blut also 6,5 ccm Sauerstoffverlust — zu Grunde legen. Wir sind dann zur Ermittelung der umlaufenden Blutmengen und einer mittleren Umlaufgeschwindigkeit genöthigt auch für die weiteren Factoren, welche für die Berechnung dieser Werthe erforderlich sind, Mittelwerthe heranzuziehen.

Wir nehmen für den Sauerstoffverbrauch pro Minute eines **60** kg schweren Menschen **250** ccm an. Dann berechnet sich für die umlaufende Blutmenge ein Mittelwerth, der weniger beträgt als der niedrigste Werth in obiger Tabelle.

Denn nach der oben entwickelten Formel ist die pro Minute umlaufende Blutmenge im Mittel:

$$\frac{250 \times 100}{6,5} = \mathbf{3,85}\ \mathrm{l},$$

und die pro Minute und Körperkilo umlaufende Blutmenge ist = **64,2** ccm. Die mittlere pro Secunde circulirende Blutmenge beträgt ebenfalls **64,2** ccm, den Körpergeweben kommt also pro Kilo und Secunde ca. **1,4** ccm Blut zu.

Berechnen wir nun aus den so gewonnenen Daten die Zeit, welche das im Körper vorhandene Blut braucht, um einmal umzulaufen, so ergeben sich folgende Werthe:

Am schnellsten erfolgte der Umlauf im Versuche 13, wo er nur 20 Secunden dauerte, am meisten Zeit erforderte er im Versuche 9 mit 55 Secunden. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Umlaufszeit zwischen $^1/_2$—$^1/_1$ Minute. Der Mittelwerth aus Maximum und Minimum würde 37,7 Secunden, der Mittelwerth aus allen unseren Beobachtungen **45,7** Secunden betragen.

Wenn wir in Betracht ziehen, welch eine labile Grösse die Umlaufszeit sein muss, unter dem Einflusse wie vieler an sich schon wechselnder Factoren sie steht, so kann uns die Differenz zwischen Minimum und Maximum, die unsere Versuche aufweisen, nicht Wunder nehmen. Wir glauben sogar, dass für die Beurtheilung der Kreislaufsgeschwindigkeit des Menschen die Kenntniss des Maximal- und Minimalwerthes von grösserer Bedeutung ist, als die eines zu berechnenden Mittelwerthes.

Für den 60 Kilo schweren Menschen, bei dem nach vorstehender Rechnung bei Körperruhe **3,85** l Blut umlaufen, würde die Kreislaufszeit bei Annahme einer Blutmenge von $^1/_{13}$ des Körpergewichtes = 4,6 l Blut: **71,7** Secunden betragen.

Wie schon im vorigen Kapitel begründet, können wir diesen Werth für einen zuverlässigen Mittelwerth halten. Allerdings wäre dann die Circulationsgeschwindigkeit beim Menschen eine langsamere, als sie allgemein angenommen wird.

Es ist bekannt, dass die Bestimmung der Umlaufszeit nach der alten Hering'schen Methode zu hohe Werthe für die Kreislaufsgeschwindigkeit ergiebt. Eine Umrechnung der von Hering gewonnenen Daten auf den Menschen würde dazu führen, eine Umlaufszeit von 23 Secunden anzunehmen.

Schon v. Kries[1]) hat darauf hingewiesen, dass man diesen Werth wohl verdoppeln müsse, um den wahren Verhältnissen nahe zu kommen. Der aus unseren tabellarisch vereinigten Versuchen sich ergebende Mittelwerth würde dem von v. Kries angenommenen entsprechen; die oben als Gesammtmittel berechnete Umlaufszeit denselben um ca. $^2/_8$ übertreffen. Der relativ hohe Werth könnte deshalb auffallend erscheinen, weil er so erheblich von der heute noch vorherrschenden Annahme abweicht; aber dieselbe ist ja nur auf Grund einer Uebertragung älterer im Thierversuche gewonnener Werthe auf die Verhältnisse am Menschen gemacht. Unser Werth fügt sich vielmehr gut den Mittelwerthen ein, die man sich für die Beziehungen zwischen Umlaufsgeschwindigkeit und Thiergrösse construirt hat. Danach sollte die Umlaufszeit beim Menschen eine längere sein als beim Hunde und der Blutumlauf beim Pferde eine längere Dauer besitzen als beim Menschen. Bezüglich des letzteren möchten wir auf Folgendes aufmerksam machen.

Die Lehrbücher der Physiologie geben den Umlauf beim Pferde zu ca. 100 Secunden an; wenn man sich denselben aber auf Grund desjenigen experimentellen Materiales berechnet, das für das Pferd das reichhaltigste und zuverlässigste ist, nämlich des von Zuntz-Hagemann darüber beigebrachten, so scheint sich zunächst eine wesentlich kürzere Umlaufszeit zu ergeben.

Aus der bei Z. und H. S. 405 mitgetheilten Tabelle berechnet sich nämlich, dass in dem Versuche 105 a, bei welchem die Stromgeschwindigkeit sehr gross war, ein Umlauf in 20,5 Secunden erfolgte; dagegen betrug die Kreislaufszeit im Versuch 134 a, wo der Umlauf langsam vor sich ging, 89,3 Secunden. Im Mittel aller 9 Versuchsreihen ergiebt sich eine Umlaufszeit beim Pferde zu **48** Secunden. Es betrug nämlich in den bezüglichen Versuchen der Mittelwerth für die pro Minute umlaufende Blutmenge 29,155 l, das mittlere Körpergewicht 347,6 Kilo, daraus die Gesammtblutmenge 23,1 l und somit die Umlaufszeit rund 48 Secunden.

Aber schon Zuntz-Hagemann haben an ihren Ergebnissen die nothwendige Kritik geübt. Sie weisen darauf hin, dass gerade diese Versuche, aus welchen die Circulationsgeschwindigkeiten berechnet wurden, Abweichungen von den übrigen Ruheversuchen zeigen, und zwar Abweichungen in denselben Beziehungen, in denen auch unsere Versuche von den absoluten Ruheversuchen sich unterscheiden. Diese Unterschiede betreffen einerseits den Sauerstoffverbrauch, der hier so hoch ist, dass er im Mittel pro Kilo Thier 6,0 ccm beträgt, während er in den gewöhnlichen Respirationsversuchen um 4 ccm, in einzelnen wenig höher liegt. Die zweite Abweichung findet sich in der Grösse der Lungenventilation; sie ist in den meisten Versuchen erheblich höher als sonst und steigt in einzelnen Versuchen bis zum dreifachen des mittleren Ruhewerthes an.

---

1) J. v. Kries, Ueber das Verhalten der maximalen zur mittleren Geschwindigkeit bei dem Strömen von Flüssigkeiten in Röhren. Festschrift f. Carl Ludwig. Leipzig 1887.



Es müssen Bedingungen vorhanden gewesen sein, die verändernd auf das Verhalten der Thiere einwirkten. Hieran müssen auch die Circulationsverhältnisse betheiligt sein. Der gesteigerte Sauerstoffverbrauch muss ceteris paribus in einer entsprechend erhöhten Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes zum Ausdrucke kommen; demgegenüber führt die gesteigerte Lungenventilation zu einer Beschleunigung des Blutumlaufes, die im Sinne einer Verminderung der Ausnutzung wirksam ist.

Nun muss aber in einer Reihe der einschlägigen Versuche auf eine abnorm hohe Circulationsgeschwindigkeit geschlossen werden, denn trotz des hohen Sauerstoffverbrauches finden sich hier abnorm geringe Ausnutzungswerthe. Jedenfalls kann, von individuellen Schwankungen natürlich abgesehen, das aus diesen Versuchen sich berechnende Mittel nicht die unter ganz normalen Ruheverhältnissen bestehende Ausnutzungsgrösse darstellen. Vielmehr muss diese eine noch erheblichere, das venöse Blut also noch sauerstoffärmer sein.

Stellt sich aber die Ausnutzung beim Pferde höher, so berechnet sich daraus eine längere Kreislaufszeit, so dass sich die Circulationsgeschwindigkeit unter vollkommenen Ruhebedingungen jener beim Menschen aus dem Mittelwerthe berechneten annähern müsste. Unter Annahme der von Zuntz-Hagemann angebrachten Correcturen würde sich für das Pferd eine Kreislaufszeit von **93** Secunden berechnen.

Betreffend die Blutmenge, die pro Minute und Körperkilo bei absoluter Ruhe umläuft, berechnen Zuntz-Hagemann aus ihren Versuchen[1]), dass beim ruhenden Pferde von im Durchschnitt 347,6 kg Gewicht im Mittel pro Minute 16,8 l, d. h. **48,40** ccm pro Kilo und Minute umlaufen. Dieser Werth dürfte nach den früher angeführten Ueberlegungen noch etwas höher sein als dies für das vollkommen unbeeinflusste Thier zutrifft. Für den Menschen leitet Zuntz[2]) ein Blutvolumen von 62 ccm pro Kilo und Minute ab. Das würde gut zu unserer Mittelzahl von **64,2** ccm zusammenstimmen.

Aus den nach gleichen Versuchsmethoden angestellten Versuchen von Gréhant und Quinquaud[3]) berechnet sich für den Hund ein Blutumlauf pro Kilo und Minute von 84—145 ccm. Diese Werthe werden aus eben denselben Gründen für zu hoch erachtet werden müssen, wie die in unseren Versuchen am Menschen und wie die am Pferde direct ermittelten. Auf Grund eines ganz anderen Verfahrens fand Zuntz[4]) aus 71 Versuchen als Mittelwerth der Blutzufuhr pro Kilo und Minute beim Hunde **83,2** ccm, mit Schwankungen zwischen 43 und 159 ccm.

Während die vorstehend aufgeführten Umlaufswerthe mit der Grösse der untersuchten Thierarten abnehmen, entsprechend offenbar dem mit der Körpergrösse sinkenden Stoffverbrauche pro Körperkilo, zeigen analoge Werthe, welche Tigerstedt für das Kaninchen ermittelte, eine auffällige Abweichung von diesem Verhalten. Tigerstedt fand nämlich, dass das

1) Zuntz und Hagemann, l. c. S. 410.
2) N. Zuntz, Die Ernährung des Herzens etc. D. med. Wochenschr. 1892. No. 6.
3) Gréhant et Quinquaud, Soc. de biol. 1886.
4) Zuntz, Eine neue Methode zur Messung der circulirenden Blutmenge und der Arbeit des Herzens. Vorläufige Mittheilung. Pflüger's Archiv. Bd. 55.



Kaninchen pro Kilo und Minute einen Blutumlauf von nur 51 ccm haben sollte. Zuntz und Hagemann haben darauf hingewiesen, dass dieser Werth entschieden zu klein sein müsse; er erklärt sich wohl aus der von diesem Autor benutzten eingreifenderen Versuchsmethodik, die zu einer pathologisch veränderten Herzarbeit geführt haben dürfte.

Im letzten Stab unserer Tabelle XVI haben wir noch besonders die Werthe berechnet, die das Verhältniss der Sauerstoffentnahme aus 100 Blut seitens der Gewebe (a) zu dem gesammten Sauerstoffverbrauche pro Minute (A) angeben; wir haben diese Relation auf S. 284 mit S bezeichnet.

Es ergiebt sich aus den mitgetheilten Quotienten, dass für den jeweiligen Minutenverbrauch an Sauerstoff aus je 100 ccm Blut 1—2 pCt. Sauerstoff entnommen werden. Aus dem Mittelwerthe berechnet sich $\frac{a}{A} = 0{,}028$. Beim Pferde würde der analoge Quotient im Mittel 0,003 betragen. —

Ganz abweichend von allen bisher besprochenen gestaltet sich Versuch 12 d an dem tuberculösen Individuum mit Absperrung des Hauptbronchus. Sein arterielles Blut enthält laut Tabelle XII (S. 274) 17,56 pCt. Sauerstoff; verbraucht wurden 15,8 pCt., so dass das venöse Blut am Ende dieses 42 Minuten dauernden Versuches nur mehr 1,76 Vol.-Proc. Sauerstoff enthielt. Berechnet man auch hier zunächst die pro Minute umlaufende Blutmenge, so ergeben sich **1,78** l, die Dauer des Blutumlaufes würde sich auf **140** Secunden stellen. Es trat hier also eine ganz enorme Verlangsamung der Circulation ein, so dass die Umlaufszeit um fast das Vierfache vergrössert erscheint.

Nach dem Gang unserer Untersuchungsmethodik bestimmen wir die Grösse der Ausnutzung und berechnen aus ihr die Umlaufsgeschwindigkeit. In Wahrheit ist jedoch der Zusammenhang ein umgekehrter; die Verlangsamung ist das Primäre, die hohe Ausnutzung erst die Folge dieser. Offenbar trat hier durch beginnende Herzschwäche, die wohl auch mit der langen Ausdehnung des Versuches in Verbindung steht — dauerte doch die Absperrung der einen ganzen Lunge bis zur Entnahme der letzten Lungenprobe 42 Minuten —, die erhebliche Verlangsamung der Circulation ein. Die mangelhafte Sauerstoffversorgung des Körpers spricht sich auch in der Cyanose, welche an dem Kranken zu beobachten war, aus. Leider war es nicht mehr möglich Puls und Blutdruck während dieses Stadiums des Versuches zu bestimmen.

2. Umlaufsgeschwindigkeit bei Körperarbeit.

Wir haben im vorstehenden wiederholt hervorgehoben, dass die Circulationsgeschwindigkeit in unserem Arbeitsversuche gegenüber der bei Körperruhe beschleunigt sein muss. Aus unserer Tabelle XVI ist dies nicht ohne Weiteres ersichtlich, ja, es erweckt sogar den Anschein, als sei die Umlaufgeschwindigkeit gerade in der Ruhe besonders gross. Analysirt man jedoch die 4 auf Tabelle XVI verzeichneten Versuche näher, so zeigt sich, dass in unserem Arbeitsversuche 14 der charakteristische Effect der Arbeit, nämlich die Steigerung des Stoffumsatzes gegenüber den Versuchen 13 und 29 gar nicht zu Tage tritt, dass der

Verbrauch vielmehr gegenüber dem ersteren sogar beträchtlich zurückbleibt. In diesen beiden Ruheversuchen sind Bedingungen wirksam gewesen, die den Sauerstoffverbrauch in dem einen Versuche (Vers. 29 mit Absperrung des Hauptbronchus) auf die gleiche Höhe trieben, in dem anderen sogar noch weit stärker erhöhten, als dies die absichtlich eingeleitete, willkürliche Arbeit vermochte. Legt man jedoch als Massstab den Sauerstoffverbrauch solcher Versuche zu Grunde, bei denen Muskelruhe besser gewahrt war, nämlich den in den Versuchen 15a und b, 16 und 34, so geht der die Circulation beschleunigende Einfluss der Arbeit deutlich hervor. Im Versuche 15 beträgt nämlich der Sauerstoffverbrauch im Mittel beider Bestimmungen nur 169,1 ccm und die berechnete Circulationsgeschwindigkeit stellt sich auf 52—53 Secunden, gegenüber 36 Secunden in Versuch 14.

Die relativ geringe Differenz im Sauerstoffverbrauch, die sich in Vers. 15a gegenüber 15b findet — 182 ccm gegenüber 156 ccm — hat noch nicht zu einer Aenderung der Circulationsgeschwindigkeit geführt. Das Plus an Sauerstoffverbrauch muss durch eine erhöhte Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes gedeckt sein.

Dagegen findet man mit stärkerer Zunahme des Stoffumsatzes eine zunehmend höhere Umlaufgeschwindigkeit: Bei einem Sauerstoffverbrauch von ca. 250 ccm nur 36 Secunden, bei 330 ccm nur 20 Secunden für einen Blutumlauf.

3. Ueber eine etwaige Berechnung des Blutumlaufes aus dem Kohlensäurezuwachs des Capillarblutes.

Wir haben die Berechnung der Blutumlaufgeschwindigkeit bisher allein auf die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes basirt. Theoretisch betrachtet müsste sich die Berechnung auch auf Grund des Kohlensäurezuwachses, den das Blut beim Durchgang durch die Capillaren erfährt und der seinen Ausdruck in dem Verhalten der Spannung in der abgeschlossenen Alveole findet, anstellen lassen. Wir müssen auf diese Berechnung zunächst verzichten, denn, um dieselbe ausführen zu können, müsste uns wie für den Sauerstoff, auch für die Kohlensäure die Beziehung zwischen Spannung und Menge der im Blute gebundenen bekannt, also gewissermaassen die Dissociationsspannung der Kohlensäureverbindungen des Blutes festgestellt sein. Aber einerseits verfügen wir nicht über eine genügende Anzahl bezüglicher Versuche, um etwas Bestimmtes über diese Relation aussagen zu können, bei der sich übrigens noch stärkere individuelle Schwankungen geltend machen als beim Sauerstoff, andererseits ist, wie wir schon bemerkt haben, die Spannung der Kohlensäure an sich schon sowohl in den offenen wie geschlossenen Alveolen weit grösseren Schwankungen durch Athmung und Circulation unterworfen, als das für den Sauerstoff der Fall ist. Zuntz und Hagemann haben auch auf Grund ihrer Kohlenräurewerthe den sich bei der Passage der Capillaren ergebenden Zuwachs an Blutkohlensäure berechnet, sie konnten dies, da sie die Mengen der CO_2 in beiden Blutarten direct ermittelten. Trotzdem zeigen sich in ihren Versuchen so erhebliche Differenzen zwischen Kohlensäurezuwachs und Sauerstoffverbrauch,



dass die bezüglichen Quotienten $\frac{CO_2}{O}$ beträchtlich, und zwar nach beiden Richtungen, von den aus dem gleichzeitigen Respirationsversuche sich ergebenden abweichen, während man doch von vornherein eine volle Uebereinstimmung beider Quotienten erwarten sollte. Bei unserer Methodik, bei der bezüglich der Kohlensäure direct nur deren Spannung bestimmt werden konnte, würden sich die Abweichungen dieser beiden Relationen von einander noch grösser gestalten. Man muss daran denken, dass das Blut nach Verlassen des Körpers ja leicht Veränderungen seiner Alkalescenz erfahren kann, wodurch sich natürlich die jeweiligen Beziehungen zwischen Menge und Spannung der Kohlensäure ändern müssen, Veränderungen, die sich nicht in dem Maasse mit Bezug auf das Verhalten der Dissociationsspannung des Oxyhämoglobins geltend machen.

Diese Gesichtspunkte müssen auch davon abhalten, die wenigen von uns oben hervorgehobenen, nach der rein physikalischen Theorie unverständlichen Kohlensäurewerthe im Sinne der Secretionstheorie Bohr's zu verwerthen.

Des wichtigen Einflusses von Schwankungen der Athmung in ihrer Bedeutung für die Kohlensäurespannungen in den geschlossenen und offenen Alveolen ist schon wiederholt gedacht worden.

V. Ueber das Herzschlagvolumen beim Menschen.

Kennen wir die pro Minute umlaufende Blutmenge und die Zahl der Pulse pro Minute, so ergiebt sich ohne Weiteres die während jeder Systole ausgeworfene Blutmenge, das sogenannte Schlagvolumen des Herzens. Die aus unseren bezüglichen Versuchen sich ergebenden Werthe sind zugleich mit den Grundlagen für ihre Berechung in Tabelle XVII zusammengestellt.

Tabelle XVII.

1	2	3	4	5	6
Versuchs-Nummer	Dauer eines Blutumlaufes	Puls-frequenz	Pro Minute umlaufende Blutmenge in Litern	Schlag-volumen	Schlagvolumen pro Körperkilo in ccm
5.	39,2	72	10,0	139	1,6
11.	54,0	76	7,23	95	1,1
13.	20,4	98	10,64	108	2,3
14.	36,0	100	6,07	60,7	1,3
15a.	53,0	78	4.1	52,5	1,1
15b.	52,0	88	4,2	47,7	1,0
29.	36,0	103	6,08	59,0	1.2
31.	54	136	4,52	33	0,61
3.	34,6	114	7,0	61	1,1
9.	55,0	118	4,5	38,1	0,7
12b + c.	43,4	118	5,74	48,6	0,9
12d.	140,0	120	1,78	14,8	—

Was zunächst in die Augen fällt, sind die äusserst beträchtlichen Schwankungen der Ventrikelfüllung. Wir finden neben einem Maximum von **139** ccm ein Minimum von **14,8** ccm.

Dabei ist zu bemerken, dass nicht alle in der Tabelle angeführten Daten gleichwertig sind. Zunächst ist der niedrigste Werth mit 14,8 ccm (Vers. 12d) als ein pathologischer zu betrachten; es handelt sich um den wiederholt besprochenen Versuch mit Absperrung der rechten Lunge bei dem Patienten mit alter Lungentuberculose, bei welchem es bereits zu Herzschwäche gekommen war.

Auch die in den Versuchen 5 und 11 gefundenen hohen Werthe mit 95 und 139 ccm sind vielleicht nicht mehr als physiologisch zu betrachten; sie betreffen ein Individuum mit den Erscheinungen von chronischem Lungenemphysem, bei welchem zeitweilig Oedeme der Beine, sowie ab und zu stärker hervortretende Bronchialkatarrhe auf eine mangelhafte Functionsthätigkeit des Herzmuskels hinwiesen.

Von den übrigen 9 Werthen liegen 8 zwischen **33** und **61** ccm; nur ein Werth (Vers. 13) übersteigt die obere Grenze erheblich, indem ein Schlagvolumen von 108 ccm erreicht wurde. Dieser letztere Versuch kann jedoch, worauf ebenfalls schon wiederholt hingewiesen wurde, nicht als ein Ruheversuch betrachtet werden. Der Sauerstoffverbrauch übertrifft hier den eigentlichen Ruhewerth um mehr als 100 pCt. und selbst den bei mässiger Arbeit, wie sie in Versuch 14 geleistet wurde, ermittelten Werth noch um 40 pCt.

Für die Beurtheilung des normalen Herzschlagvolumens bei Körperruhe kommen daher nur die Werthe der Versuche 15, 29, 31, 3, 9, 12b und c in Betracht, in denen das Kammervolumen zwischen **33** und **61** ccm liegt.

Nehmen wir aus dieser immerhin beschränkten Anzahl von 8 Versuchen das Mittel, so gelangen wir zu einem Werthe von **50,1** ccm. — Ebenso wie wir dies in den vorigen Capiteln gethan haben, können wir auch für das Schlagvolumen des Herzens einen allgemeinen Mittelwerth berechnen, wenn wir den oben als Mittelwerth der pro Minute umlaufenden Blutmenge festgestellten Werth von 3,85 l zu Grunde legen, und eine Pulszahl von 70 pro Minute annehmen; wir finden dann fast genau denselben Werth wie jenen, der sich aus unseren genannten 8 Versuchen berechnet, nämlich **55** ccm pro Systole, das wären ca. $\frac{1}{1200}$ des Körpergewichtes. Dieser Werth steht in sehr guter Uebereinstimmung mit den Anschauungen, die man in den letzten Jahren auf Grund der nach ganz verschiedenen Methoden ausgeführten Thierversuche für das Herzschlagvolumen des Menschen gewonnen hat.

Während nach den älteren Untersuchungen von Volkmann[1]) und Vierordt[2]) das Pulsvolumen des Menschen ca. 180—188 ccm betragen sollte, berechneten Huxley[3]) nur noch 100 ccm, Fick[4]) auf Grund plethysmographischer Messungen 53—57 ccm. Hoorweg[5]) kam durch

1) Die Haemodynamik nach Versuchen. 1850.

2) Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. 1858.

3) cf. Vierordt, Daten und Tabellen. S. 161.

4) Ebenda.

5) J. L. Hoorweg, Ueber die Blutbewegung in den menschlichen Arterien. Pflüger's Archiv. 46. Bd. S. 115.

Ausmessung der Pulscurve der Carotis des Menschen zu einem dem Fick'schen ganz nahestehenden Werthe, nämlich zu 44,7 ccm, einem Werth, welchen schon D. Passavant im Jahre 1748 und Th. Young 1809 annahmen (45 ccm).

Weiter berechnete Place[1]), dass die Volkmann-Vierordt'schen Werthe zu hoch seien, daraus, dass er den Sauerstoffverbrauch eines Erwachsenen für 24 Stunden zu 500 l, die Pulszahl während dieser Zeit zu 100 000 ansetzte, dann käme auf jeden Herzschlag 5 ccm Sauerstoff. Nimmt man nun weiter für den Unterschied im Sauerstoffgehalte des arteriellen und venösen Blutes 7 pCt. an, so würde sich ein Herzschlagvolumen von ca. 70 ccm berechnen; bei einer Annahme von nur 6 pCt. Differenz ergeben sich 80 ccm, bei 8 pCt. Differenz 62,5 ccm.

Auch Tigerstedt[2]) kommt auf Grund seiner bekannten eingehenden, mittelst seiner Stromuhr ausgeführten Untersuchungen über die Function des Kaninchenherzens zu der Anschauung, dass das menschliche Herzschlagvolumen im Mittel zwischen 50 und 100 ccm schwanke. Endlich berechnet auch Zuntz[3]) aus Versuchen an Pferden, die nach einer Methodik angestellt sind, deren Grundlagen und Ueberlegungen auch wir gefolgt sind, das Herzschlagvolum des Menschen zu ca. 60 ccm.

Die Uebereinstimmung, die zwischen unserem direct gefundenen Mittelwerth und dem von allen neueren Autoren berechneten besteht, spricht dafür, dass die älteren auffallend hohen Angaben nicht als allgemein gültig angesehen werden können. Dass gegebenen Falles einmal Werthe von 180 ccm erreicht werden können, erscheint immerhin möglich angesichts der Thatsache, dass wir selbst, so in den Versuchen 5, 11, 13, zu Werthen gelangten, die das mittlere Herzschlagvolumen um das Doppelte, ja bis fast zum 3fachen überstiegen.

Ueberhaupt ist ja doch daran festzuhalten, dass die Annahme eines Mittelwerthes für das Schlagvolumen nicht mehr als einen allgemeinen Anhaltspunkt giebt, denn dasselbe kann nicht als eine constante Grösse betrachtet werden, es muss vielmehr, wie auch aus vielfachen Thierversuchen, insbesondere von Stolnikoff[4]), Tigerstedt[5]), Zuntz[6]) hervorgeht, je nach den Anforderungen, denen die Circulation zu genügen hat, erheblichem Wechsel unterliegen.

Auch aus unseren Versuchen berechnen sich nicht unbeträchtliche Schwankungen der systolisch ausgeworfenen Blutmengen, und zwar nicht nur von Individuum zu Individuum, sondern auch in verschiedenen Versuchen an derselben Person. So finden wir bei dem Einen 95 und 139 ccm, bei einem Zweiten 47,7—59 ccm bei Körperruhe, 60,7—108 ccm

1) Place, Verhandlungen der Kgl. niederländischen Akademie d. Wissenschaften zu Amsterdam v. 28. Nov. 1886.

2) R. Tigerstedt, Studien über die Blutvertheilung im Körper. Skand. Arch. f. Phys. Bd. 3 auch (Mittheilungen vom physiolog. Laborat. etc. H. 8.)

3) N. Zuntz, Die Ernährung des Herzens und ihre Beziehung zu seiner Arbeitsleistung. Deutsch. med. Wochenschr. 1892. No. 6.

4) Stolnikoff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886. S. 1.

5) Tigerstedt, Skandinav. Arch. Bd. 3.

6) Zuntz, Pflüger's Archiv. Bd. 55.

bei Körperarbeit; bei einer dritten Person 33—61 ccm; bei einer vierten 38,1—48,6 ccm unter normalen Verhältnissen und den ausserordentlich niedrigen Werth von 14,8 ccm bei offenbar mangelhafter Herzfunction. — Die Grösse des Schlagvolumens wird bestimmt durch die pro Minute aus dem Ventrikel austretende Blutmenge und die Anzahl der Herzcontractionen. Eine Analyse der genannten Versuche bestätigt, was ja a priori angenommen werden darf, dass beide Momente unabhängig von einander das Schlagvolumen beeinflussen. So sehen wir bei Person X in Versuch 5 und 11, dass bei annähernd gleicher Pulsfrequenz das systolische Volumen in Folge erheblich verschiedener Umlaufsgeschwindigkeit der gesammten Blutmasse um 44 ccm differirt. Die Differenz der Umlaufsgeschwindigkeiten geht im Falle 5 mit ganz erheblich gesteigerter Ventilationsgrösse gegenüber Versuch 11 einher, und dabei ist auch der Sauerstoffverbrauch pro Minute, wenn auch nicht sehr erheblich, erhöht. Aehnlich liegen die Verhältnisse in den Versuchen 9 und 12b + c, wo gleichfalls bei identischer Pulszahl der Blutumlauf pro Minute differirt und damit auch das Schlagvolumen ein verschiedenes ist. Auch hier finden wir die gesteigerte Circulationsgeschwindigkeit an ein beträchtlich gesteigertes Athemvolumen und auch an einen beträchtlich erhöhten Sauerstoffverbrauch gebunden.

In den vorstehenden Fällen sehen wir, dass der Herzmuskel die von ihm beanspruchte Mehrförderung an Blut dadurch leistet, dass er bei annähernd gleicher Pulszahl mit verschiedener Capacität arbeitet.

Anders liegen die Verhältnisse bei den beiden anderen Personen. Bei beiden gehen die Differenzen des Schlagvolumens mit Differenzen der Pulsfrequenz einher. Bei dem einen (Fr. Z., Versuch 3 u. 31) ist das Schlagvolumen bei hoher Pulsfrequenz gering, bei niedriger Pulszahl höher, aber trotzdem wird bei der höheren Schlagfolge ganz erheblich weniger Blut pro Minute gefördert als bei der geringeren. Bei der zweiten Person (Herr Z., Vers. 14—29) ist umgekehrt das Schlagvolumen bei der hohen Frequenz grösser als bei der geringeren, und demgemäss wird in den Versuchen mit grösserer Schlagfolge erheblich mehr ausgetrieben als in den mit niedriger Frequenz.

Wir sehen also, dass alle Möglichkeiten, die man theoretisch construiren kann, in unseren Versuchen realisirt sind. — Welche Einflüsse im Einzelnen wirksam sind, um die Ventrikelcapacität unabhängig von etwaigen Aenderungen der Pulsfrequenz zu verändern, lässt sich für den Einzelfall nicht mit Sicherheit sagen. Immerhin müssen wir auf eine Beziehung hinweisen, die sich durchgehend in unseren Versuchen findet. Vergleicht man nämlich die pro Minute umlaufende Blutmenge und die Grösse des Schlagvolumens mit dem Sauerstoffverbrauche pro Minute (die bezügl. Daten finden sich in Tabelle XVI u. XVII), so ergiebt sich für alle Fälle, dass dem höheren Sauerstoffverbrauche ein höheres Minutenvolumen und ein höheres Schlagvolumen entspricht. Das legt den Gedanken nahe, dass ein causaler Zusammenhang in der Art besteht, dass der gesteigerte Bedarf an Sauerstoff seitens der Gewebe zu einer Mehrzufuhr von Blut zu den Geweben führt, die der Organismus durch eine Steigerung der systolisch ausgeworfenen Blutmengen

leistet. Die Pulsfrequenz zeigt demgegenüber ein ganz wechselndes Verhalten und scheint demnach hier keine wesentliche Rolle bei der Regulirung der Blutzufuhr zu den Geweben zu spielen. So teleologisch verständlich auch diese Wechselbeziehung wäre, so stellt sich ihrer Annahme doch eine Schwierigkeit in den Weg. Wir haben gesehen, dass die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes beim Menschen eine so geringe ist, dass noch ca. 60 pCt. des in den Arterien enthaltenen unbenutzt in die Venen übergehen. Es müsste also selbst erheblich gesteigerten Anforderungen an den Sauerstoffbedarf genügt werden können, ohne dass sich in den Circulationsverhältnissen irgend etwas änderte, zumal wir wissen, dass die nothwendigen Triebkräfte für den Sauerstoff ausreichen, um diesen bis auf kleine Reste aus dem Blute in die Gewebe zu fördern, sowie dass auch thatsächlich beim Aufenthalte im luftverdünnten Raume eine weit stärkere Ausnutzung stattfindet als in unseren Versuchen.

Mit Rücksicht auf die Erscheinungen, die bei anderen physiologischen Compensationsvorgängen zu beobachten sind, möchten wir annehmen, dass wir es auch hier mit Regulationsmechanismen zu thun haben, welche gleichsam präventiv wirksam zu einer Zeit einsetzen, wo die schon vorhandenen Mittel zur Sauerstoffversorgung noch nicht erschöpft sind.

Für diese Deutung spricht auch der Umstand, dass in fast allen unseren Fällen bei dem erhöhten Gesammtsauerstoffverbrauche die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes abgenommen hat, d. h. es ist die Blutstromgeschwindigkeit stärker gesteigert worden, als es für die Zwecke der Deckung des gesteigerten Sauerstoffbedarfes nothwendig gewesen wäre. Wir haben hier dasselbe Phänomen, das wir z. B. im Verhalten der Athmung bei Muskelthätigkeit beobachten können. Wie Zuntz und Geppert[1]) fanden, wird bei der Muskelthätigkeit die Lungenventilation derart gesteigert, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes höher, der der Kohlensäure niedriger liegt als bei Körperruhe. Eben dasselbe beobachteten v. Schrötter und Zuntz[2]) bei einigen ihrer Versuche im Luftballon, wobei gleichfalls eine die Verminderung der Sauerstoffzufuhr übercompensirende Athmung zu constatiren war. — Was der Vergleich zwischen dem Gesammtsauerstoffverbrauche und der procentischen Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes (cf. Tabelle XVI Stab 2 u. 3) ergab, drückt sich ebenso in dem Verhalten der in Stab 10 Tabelle XVI zusammengefassten Werthe des Ausnutzungsquotienten S aus; sie sind geringer bei wachsendem, höher bei niedrigerem Gesammtsauerstoffverbrauche.

Wenn es bei relativer Körperruhe oder mässiger körperlicher Anstrengung nicht direct nothwendig erscheint, dass der mässig gesteigerte Sauerstoffverbrauch eine Vergrösserung des Schlagvolumens nach sich zieht, so wird dieses Verhalten ohne Weiteres verständlich, wenn durch erhebliche Mehrleistungen der Sauerstoffverbrauch auf das 4fache oder mehr der Ruhewerthe ansteigt. Dann genügt selbst eine Erhöhung der Puls-

1) Geppert u. Zuntz, Ueber die Regulation der Athmung. Pflüger's Archiv. Bd. 42.

2) H. v. Schrötter u. Zuntz, Ergebnisse zweier Ballonfahrten zu physiologischen Zwecken. Pflüger's Arch. Bd. 92.

frequenz auf das Doppelte und eine fast vollständige Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes seitens der Gewebe nicht mehr, um diese mit der erforderlichen Sauerstoffmenge zu versorgen. Die nothwendige Mehrzufuhr von Blut zu den Geweben kann hier nur durch Erhöhung der Schlagvolumina zu Wege gebracht werden. — Dass die Steigerung der systolisch ausgetriebenen Blutmenge nicht als letztes Aushilfsmittel des Organismus dient, sondern bereits meist früher herangezogen wird, scheint sich besonders deutlich aus unserem Versuche 13 zu ergeben, in welchem wir bei einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches um etwas mehr als das Doppelte des Ruhewerthes das Kammervolumen von im Mittel (Versuche 14, 15, 29) 55 ccm auf 108 ccm ansteigen sehen, wobei die Pulsfrequenz nicht erhöht war.

Die Fähigkeit des Herzens schon unter physiologischen Bedingungen so erheblich schwankende Blutmengen in sich aufzunehmen, berechtigt zu der Anschauung, dass auch unter pathologischen Verhältnissen, wenn im Gefolge einer Erkrankung des Herzens selbst oder der Lungen Mehranforderungen an die Circulation gestellt werden, diesen namentlich durch Vergrösserung des Schlagvolumens begegnet werden kann, und dass diese offenbar bereits lange vorher besteht, bevor noch hypertrophische Vorgänge angeregt werden und eine deutliche Vergrösserung des Herzens nachweisbar wird. Aus diesem Gesichtspunkte wäre es interessant gewesen, noch Versuche an compensirten und incompensirten Herzfehlern, wie wir dies schon einleitend bemerkt haben, anzustellen; wir waren jedoch aus äusseren Gründen nicht mehr in der Lage, diesbezügliche Versuche durchzuführen. — Zum Schlusse möchten wir nochmals betonen, dass eine Schätzung des Herzschlagvolumens auf Grund des Verhaltens der Pulsfrequenz nicht möglich ist. Die Pulsfrequenz ist eine zu labile und durch reflectorische Momente verschiedener Art beeinflussbare Function, die unabhängig von den jeweiligen Anforderungen an die Circulation schwanken kann und daher auf die Menge des dem Herzen entströmenden Blutes keinen Rückschluss gestattet. Zu demselben Ergebnisse kam auf Grund seiner Versuche am Kaninchen auch Tigerstedt in seiner oben citirten Arbeit.

Es erübrigt, noch die Beziehung zwischen dem Herzschlagvolumen und dem Körpergewichte kurz zu berühren. Wie sich aus Tabelle XVII Stab 6 ergibt, schwankt das auf 1 Kilo Körpergewicht umgerechnete Schlagvolumen in ccm nicht unerheblich. Als Minimum findet sich im Versuche 31 0,6 ccm Blut, als Maximum in Versuch 5 1,6 ccm. Versuch 13, der aus den wiederholt angeführten Gründen als ein Arbeitsversuch zu betrachten ist, giebt 2,3 ccm Blut pro Kilo, der an derselben Person ausgeführte Arbeitsversuch 14, in welchem die körperliche Leistung nach dem Verhalten des Sauerstoffverbrauches jedoch nur eine geringe war, 1,3 ccm. Als Gesammtmittel berechnet sich unter Fortlassung der Versuche 13 und 14 der Werth von **1,2** ccm.

Legen wir unser allgemeines Mittel für den Blutumlauf pro Minute und Körperkilo zu Grunde, nämlich 64,2 ccm (cf. pag. 286), so berechnet sich bei 70 Pulsen pro Herzschlag und Körperkilo **0,92** ccm.

Endlich wäre noch auf die Relation zwischen Schlagvolumen

und Gesammtblutmenge hinzuweisen, wodurch man die Zahl der auf einen Gesammtkreislauf entfallenden Pulse erfährt resp. den wievielten Theil der Gesammtblutmenge jede Systole ausmacht. Entsprechend der Kleinheit der systolischen Blutmenge, zu welcher wir auf Grund unserer Versuche gelangt sind, muss auch dieses Verhältniss sich anders gestalten, als es den bisherigen Vorstellungen entsprach. Nach der früheren Annahme sollte eine Systole $\frac{1}{66}$[1]) der Gesammtblutmenge betragen. Nach unseren Ergebnissen ist das Schlagvolumen 55 ccm. Für die Blutmenge eines 60 Kilo schweren Menschen setzten wir 4,6 l, danach würden auf einen Blutumlauf **84** (4600:55) Systolen kommen, oder mit anderen Worten jede Systole fördert $\mathbf{\frac{1}{84}}$ der gesammten Blutmenge.

VI. Betrachtungen über die Herzarbeit beim Menschen.

1. Ueber die Hubarbeit des Herzens.

Nachdem wir die systolisch ausgeworfenen Blutmengen kennen gelernt haben, ist es möglich, zur Beurtheilung der Arbeitsleistung des Herzens zu gelangen. Diese Arbeit ist eine doppelte. Zunächst handelt es sich darum, den Kammerinhalt gegen einen bestimmten Widerstand auszutreiben und zweitens der ausgeworfenen Blutmenge eine bestimmte Geschwindigkeit zu ertheilen. Der wesentliche Antheil der Arbeit liegt in der erstgenannten, der sogenannten Hubarbeit, eine mehr nebensächliche Rolle spielt, wie sich zeigen wird, die sogenannte Strömungsarbeit.

Wir haben uns zunächst mit der Hubarbeit des Herzens zu befassen. Ihr mechanischer Effect ist durch das Product aus dem Gewicht des Blutes und dem durch die Summe der Widerstände gegebenen Druck definirt. Nennen wir das Gewicht des Blutes = P und den Blutdruck = H in mm Quecksilber, so ist die systolische Arbeit einer Herzkammer PH; da wir bisher mit Volumenwerthen operirt haben, müssen wir für das Gewicht P das Product aus Menge M $\times$ s (dem specifischen Gewichte) setzen, und da wir die Hubhöhe aus der Hebung einer Quecksilbersäule ermitteln, müssen wir weiter umrechnen, welcher Blutsäule die gehobene Quecksilbersäule entspricht; wir haben dafür als Formel $\frac{H \times 13{,}56}{s}$, wobei 13,56 das specifische Gewicht des Quecksilbers bedeutet.

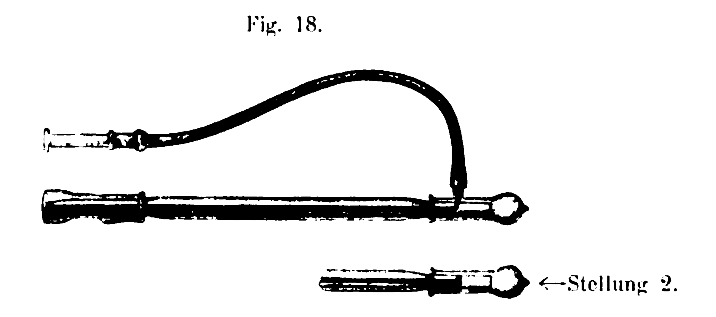
Als Formel für den mechanischen Effect der Hubarbeit des Herzens ergiebt sich daher $\frac{Ms \times H\,13{,}56}{s} = \mathbf{13{,}56 \times MH}$. Das wäre die Arbeitsgrösse eines Ventrikels pro Minute, wenn M die pro Minute ausgeworfene Blutmenge bedeutet. Gehen wir vom linken Ventrikel aus, so wäre dazu noch die Arbeitsgrösse des rechten zu addiren, um die Arbeit beider Ventrikel zu haben. Auf Grund bekannter, die Druckverhältnisse im kleinen Kreislaufe betreffender Daten, können wir die Arbeit des rechten Herzens mit

1) cf. J. Munk, Lehrbuch der Physiologie. S. 60. 4. Aufl.

$\frac{1}{3}$ der des linken einsetzen, so dass sich die gesammte Herzthätigkeit pro Minute nach $\frac{4}{3}$ c M H berechnet. Nach diesen Grundsätzen sind die in der Tabelle XVIII zusammengestellten Werthe für die Hubarbeit ermittelt.

Was die Bestimmungsmethoden für den Blutdruck und das specifische Gewicht des Blutes anlangt, so wurde letzteres durch Wägung festgestellt, wobei man sich zweckmässig anstatt der Schmaltz'schen Capillaren des beistehenden Wägeröhrchens bedienen kann, welches eine präcisere und handlichere Bestimmung gestattet.

Fig. 18.



Der Apparat ist unschwer verständlich: Nachdem man das Blut aufgesaugt hat, bis dasselbe in den Ansatz der den Kautschuckschlauch tragenden Hülse aufgestiegen ist, wird diese letztere (Stellung 2) um 90° gedreht und dadurch das aufgesogene Blut oben exact abgegrenzt und abgesperrt, dann wird auf das untere Ende des Glasrohres, dessen Oberfläche zu diesem Zwecke rauh gemacht ist, die 2. Hülse aufgesetzt, welche eine Cannellirung trägt, durch die die Luft beim Aufsetzen entweichen kann. Vor der Wägung muss der in den kleinen Ansatz der 1. Hülse aufgestiegene Blutantheil herausgewaschen werden, so dass nur die im Glasrohre enthaltene Blutsäule zur Wägung kommt.

Es zeigt sich jedoch, dass, wie aus der Formel S. 297 hervorgeht, die Kenntniss des specifischen Gewichtes für die Berechnung der Hubarbeit des Herzens nicht nothwendig ist: dagegen ist sie, wie sich zeigen wird von Bedeutung bei der Berechnung der Strömungs- und damit der gesammten Herzarbeit. Der Blutdruck wurde mittelst des Gärtner'schen Tonometers festgestellt. Wir verhehlen uns nicht, dass diese Methode der Blutdruckbestimmung, wie überhaupt jede am Menschen ausführbare, eine unsichere ist. So gut vergleichbare Werthe das Instrument auch giebt, so wissen wir doch nicht, wie weit sie absolut richtig sind. Dazu kommt, dass wir mit dem Instrumente den Blutdruck in den Fingerarterien bestimmen, während es sich ja für unsere Berechnungen um den Druck in der Aorta handelt. Bezüglich dieses letzteren Punktes ist darauf Rücksicht zu nehmen, dass zwar eine Druckabnahme, beziehungsweise ein Gefälle von der Aorta bis zu den kleinen Arterien besteht, dass dieses jedoch einerseits auf Grund der neuesten Arbeiten nur ein geringes ist,

und dass wir andererseits mittelst des Tonometers eher Maximalwerthe für den Druck bestimmen. Durch diesen letzteren Umstand ist eine gewisse Compensation für die durch Messung des Druckes an der Peripherie sich ergebende Druckverminderung gegenüber dem wahren Drucke in der Aorta gegeben.

Auch bezüglich der absoluten Gültigkeit der Tonometerwerthe ist darauf hinzuweisen, dass sich unsere Werthe innerhalb derselben Breite bewegen, wie sie am Menschen durch Einführung einer Canüle in eine grössere Arterie und manometrische Messung direct gefunden worden sind. Faivre[1]) ermittelte auf diese Weise einen Druck von 120 bis 140 mm Hg in der Art. brachialis, beziehungsweise Art. femoral., Albert[2]) fand für den Blutdruck Werthe von 100—160 mm in der Art. tibialis antica. In unseren Versuchen finden wir Tonometerwerthe zwischen 85 und 118 mm. Wir wollen nach alledem mit den von uns gefundenen Werthen als mit den für die einzelnen Fälle zutreffenden rechnen.

Für die Berechnung einer mittleren Arbeitsleistung des Herzens glauben wir einen Mittelwerth von 100 mm Hg Druck annehmen zu sollen, der für absolute Körperruhe vielleicht noch etwas zu hoch gegriffen ist. Gegenüber den früheren Anschauungen, nach denen der Blutdruck wesentlich höher angenommen wurde, sind wir auf Grund klinischer Erfahrungen, die sich auf eine grosse Zahl von Bestimmungen gründen, heute zu der Ansicht gelangt, dass der Blutdruck beim Menschen, wenigstens soweit man sich aus den indirecten Bestimmungen ein Urtheil bilden kann, zwischen 90 bis 110 mm liegt; weit von dem absolut richtigen Werthe dürfte sich die Annahme eines mittleren Blutdruckes in der Aorta von 100 mm wenigstens bei Körperruhe nicht entfernen. Die Feststellung eines Mittelwerthes für die Arbeitsleistung des Herzens kann immer nur eine beschränkte Bedeutung haben, angesichts des Umstandes, dass so vielfache Momente Einfluss auf die einzelnen Componenten und damit auf die Herzthätigkeit in ihrer Gesammtheit nehmen können.

Die Näherungswerthe, die wir finden, genügen deshalb, um eine Vorstellung von der durchschnittlichen Leistung des menschlichen Herzens zu geben, und sich über die Breite seiner Funktionstüchtigkeit eine Anschauung zu verschaffen.

Wir geben nunmehr die auf diesen Gegenstand bezüglichen Daten in der folgenden Tabelle.

Ganz aus der Reihe der übrigen Beobachtungen fällt zunächst der Versuch 12d; in ihm beträgt die Herzarbeit nur 2,57 mkg, also nur $^1/_3$ des niedrigsten von uns sonst gefundenen Werthes. Wir haben schon wiederholt die pathologischen Erscheinungen hervorgehoben, die dafür sprechen, dass hier bereits ein Zustand von Herzschwäche vorlag; der Versuch ist somit nicht mehr als ein physiologischer zu betrachten. Der Blutdruck war zwar noch nicht wesentlich geändert bezw. gesunken, aber die Blut-

1) J. Faivre, Gazette méd. de Paris. 1856. p. 727.
2) E. Albert, Wien. med. Jahrb. 1883. S. 249.

menge, die das Herz noch auszuwerfen vermochte, war eine abnorm geringe geworden.

Tabelle XVIII.

Hubarbeit des Herzens.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuch No.	Blut-umlauf pro Minute in Litern	Blutdruck in mm Hg.	Specif. Gew. des Blutes	Hubarbeit des linken Ventrikels pro Min. in mkg	Hubarbeit beider Ventrikel in mkg pro Min.	Pulsfrequenz	Arbeitsleistung einer Systole beider Ventrikel in gm	Hubarbeit pro Körperkilo i. mkg
5.	10,0	118	1056,2	16,00	21,33	72	296	0,25
11.	7,23	118	1056,2	11,57	15,43	76	203	0,18
13.	10,64	105	1054,2	15,25	20,33	98	207	0,43
14.	6,07	118	1054,2	12,95	16,19	100	161	0,34
15a.	4,1	—	1054,2	—	—	78	—	—
15b.	4,2	—	—	—	—	88	—	—
29.	6,08	101	1054,0	8,33	11,11	103	108	0,24
31.	4,52	105	1062,5	6,44	8,58	136	63	0,15
3.	7,0	105	1062,5	9,97	13,29	114	116	0,24
9.	4,5	95	1060,0	5,80	7,73	118	65	0,14
12b + c.	5,74	85	1060,0	6,62	8,82	118	75	0,16
12d.	1,78	80	—	1,93	2,57	120	21	0,05

Wenn wir von diesem pathologischen Versuche 12d absehen, so schwankt die Breite der Arbeitsleistung des Herzens (beider Ventrikel) in unseren Beobachtungen zwischen **7,73** und **21,33** mkg pro Minute. Diese erhebliche Differenz ist erstens dadurch bedingt, dass verschiedene Individuen hierbei in Betracht kommen. Entsprechend dem verschiedenen Körpergewichte dieser muss ja gemäss dem Umstande, dass die Blutmenge mit dem Körpergewichte wächst, auch die pro Minute umlaufende Blutmenge ceteris paribus bei den schwereren Individuen grösser sein als bei den leichteren, und damit muss auch die Herzarbeit bei ersteren grösser sein als bei letzteren. Aber auch dieselbe Person zeigt in verschiedenen Versuchen nicht die gleiche Arbeitsleistung. Um sich über die Ursache dieser Schwankungen klar zu werden, müssen wir uns nochmals vergegenwärtigen, welche Factoren für die Grösse der Herzarbeit bestimmend sind. Es ist das einmal die pro Minute umlaufende Blutmasse, zweitens der Blutdruck. Beide Factoren brauchen nun nicht parallel zu gehen, vielmehr kann es vorkommen, dass der Blutdruck in einem Falle hoch und das pro Minute geförderte Blutvolumen klein gefunden wird, indem beispielsweise die Ausnutzung des Blutsauerstoffes seitens der Gewebe eine sehr erhebliche war; andererseits mag in einem zweiten Falle nach dem Verhalten des Ausnutzungsquotienten die Stromgeschwindigkeit und damit die pro Minute umlaufende Blutmenge eine grosse gewesen sein und der Blutdruck ebenfalls einen hohen Werth an-

gezeigt haben. Diese Beziehungen werden nicht nur von einem zum anderen Individuum verschieden sein, sondern auch bei einer und derselben Person schwanken müssen, da sich ja die Gesammtheit der jeweiligen Versuchsbedingungen, sowie das körperliche Verhalten des Individuums nicht immer gleich gestalten. Und in der That finden wir bei der Betrachtung unserer Versuchswerthe die verschiedenen Möglichkeiten verwirklicht. So ist die Differenz in der Arbeitsleistung des Herzens zwischen Versuch 5 und 11 dadurch bedingt, dass sich bei gleichem Blutdrucke die umgetriebenen Blutmengen verschieden verhalten; umgekehrt ist in den Versuchen 14 und 29 die pro Minute umgetriebene Blutmenge gleich, aber Blutdruck und damit die Arbeitsleistung des Herzens verschieden. In Versuch 9 haben wir einen höheren Blutdruck als in Versuch 12b u. c, dagegen ein geringeres Minutenvolumen.

Im Allgemeinen zeigen unsere Versuche, dass der Blutdruck in relativ engen Grenzen schwankt und dass der für die Differenz in der Arbeitsleistung im Wesentlichen maassgebende Factor die in der Zeiteinheit ausgeworfene Blutmenge ist. Bezüglich der pro Minute circulirenden Blutmenge haben wir in den früheren Capiteln wiederholt darauf hingewiesen, in welcher Weise sie von einer Reihe von Factoren beeinflusst wird.

Ebensowenig wie nach dem früher Auseinandergesetzten (cf. S. 294) aus den Ausschlägen der Pulsfrequenz eine Schätzung der umlaufenden Blutmenge möglich ist, ebensowenig kann nach den in der vorstehenden Tabelle XVIII vereinigten Erfahrungen eine Beurtheilung der Herzarbeit aus dem Verhalten des Blutdruckes allein stattfinden; aber auch die gleichzeitige Berücksichtigung von Blutdruck und Pulsfrequenz genügt nicht, um sich ein Bild von der Arbeitsleistung des Herzens zu machen. Gerade jene für die Blutversorgung des Körpers maassgebenden Vorgänge bleiben uns dabei verborgen und damit gerade die Erkenntniss jener Mehranforderungen, denen das Herz unter pathologischen Verhältnissen unterworfen wird oder die sich entwickelnden Störungen vorausgehen können. — Eine Ermittelung der Arbeitsleistung des Herzens und somit eine ausreichende functionelle Herzdiagnostik ist demnach nur durch ein Verfahren möglich, welches gestattet, die vom Herzen in bestimmter Zeit geförderte Blutmenge festzustellen, wie wir dies in unseren Versuchen durch combinirte Bestimmung des Gaswechsels der Lungen und des Blutes zu thun versucht haben. —

Wenn wir trotz der im Vorigen gemachten Einschränkungen bezüglich allgemeiner Gültigkeit eines Mittelwerthes für die Herzarbeit einen solchen berechnen, so würde sich die mittlere Arbeitsleistung des menschlichen Herzens pro Minute unter Zugrundelegung von 3,85 l Blutumlauf pro Minute und eines Druckes von 100 mm Hg zu **6,95** mkg für beide Ventrikel, für den linken allein zu **5,21** mkg ergeben. Würde der Blutdruck bei gleichem Blutumlaufe auf 120 mm steigen, so würde die Arbeit des ganzen Herzens 8,34, jene der linken Kammer 6,26 mkg betragen.

Neben der Arbeitsleistung in der Zeiteinheit interessirt uns die vom

Herzen bei jeder Contraction geleistete, also die systolische Herzarbeit. Zur Bestimmung dieser gelangen wir unter Einführung der Pulsfrequenz in die Rechnung. Bei den erheblichen Differenzen, die sich bezüglich dieser zwischen unseren verschiedenen Versuchspersonen zeigten, mussten die Schwankungen der systolischen Arbeitsleistung innerhalb viel breiterer Grenzen liegen, als dies für die Minutenarbeit der Fall war, und damit wird die Aufstellung eines Mittelwerthes für die einzelne Herzcontraction noch weit unsicherer. Als Minimum finden wir in unseren Versuchen einen Werth von 63—65 gm, als Maximum einen solchen von 296 gm. Eine bestimmte Beziehung zwischen der Arbeitsleistung pro Minute und der Arbeitsleistung der einzelnen Systole in dem Sinne, dass etwa ein Parallelismus zwischen beiden existirt, ergiebt sich aus unseren Versuchen nicht. Die in der Zeiteinheit geleistete Arbeit kann aus ganz verschieden starken systolischen Theilarbeiten zusammengesetzt sein. So entspricht einer Minutenarbeit von 21,33 mkg im Versuch 5 eine Arbeit pro Contraction von 298 gm, im Versuch 13 einer ganz ähnlichen Minutenarbeit von 20,3 mkg eine solche von nur 207 gm. — Zur Leistung von 15,43 mkg pro Minute ist in Versuch 11 eine Contractionsarbeit von 203 gm erforderlich, zur Leistung von 16,186 mkg in Versuch 14 nur eine solche von 61 gm. Andererseits sehen wir einer fast gleichen Systolenarbeit in den auf verschiedene Personen bezüglichen Versuchen 31 und 9 eine Minutenarbeit einmal von 8,6 mkg, das andere Mal von 7,7 mkg entsprechen.

Wie eine weitere Vergleichung der Werthe in den Stäben 2, 7 u. 8 erkennen lässt, besteht keine Abhängigkeit der pro Minute umgetriebenen Blutmengen von der Arbeitsleistung pro Systole und insbesondere kein Zusammenhang zwischen der Pulsfrequenz und der Blutförderung seitens des Herzens. Selbst die gleichzeitige Berücksichtigung von Schlagfolge und Blutdruck gestattet, wie schon erwähnt, keinen Schluss auf die Menge des den Organen in bestimmter Zeit zugeführten Blutes. Natürlich besagt das nicht, dass nicht die Erhöhung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes als Regulationsmechanismen für eine gesteigerte Blutversorgung der Organe in Anspruch genommen werden.

Einen Mittelwerth aus den von uns gefundenen Grössen für die Arbeitsleistung eines Herzschlages zu ziehen, erscheint nach dem Gesagten nicht gerechtfertigt; jedoch können wir, um uns eine Vorstellung von der Grössenordnung der systolischen Arbeit zu bilden, einen allgemeinen Werth aufstellen, indem wir das oben berechnete Mittel für die Minutenleistung des Herzens zu Grunde legen und eine mittlere Pulsfrequenz von 70 Schlägen annehmen.

Wir erhalten dann **99,0** gm für die mittlere Arbeitsleistung einer Herzcontraction.

2. Ueber die Strömungsarbeit des Herzens.

Nun aber ist die Arbeit nicht damit erschöpft, dass das Herz eine bestimmte Blutmenge bestimmten Widerständen entgegen auswirft, vielmehr kommt dazu eine zweite Arbeit, die daraus resultirt, dass dieser Blutmenge eine bestimmte Geschwindigkeit ertheilt wird.

Was zunächst die Feststellung dieser translatorischen Geschwindigkeit anlangt, so lässt sich diese aus der Kenntniss der in bestimmter Zeit durch einen Querschnitt von bekannter Grösse passirenden Blutmenge berechnen. Die Blutmenge haben wir im vorigen Capitel ermittelt, der Querschnitt — und zwar müssen wir zur Berechnung den Querschnitt der Aorta nehmen — lässt sich auf Grund der in der Literatur vorliegenden Angaben schätzen. Zur Beurtheilung der Zeit, während welcher eine Strömung im Ursprungstheile der Aorta stattfindet, müssen wir uns gegenwärtig halten, dass diese eigentlich nur während der Austreibungsperiode des Herzens erfolgt. Die Austreibungszeit beträgt pro Systole nach den hierüber vorliegenden cardiographischen Messungen ca. 0,1 Secunde.

Wenn wir nun die den Querschnitt Q pro Minute passirende Blutmenge mit M bezeichnen, und die Zahl der Pulse mit P, so berechnet sich die translatorische Geschwindigkeit des Blutes an der Aortenwurzel aus $\frac{M}{0,1 \times P \times Q} = v$ in Secunden. Die zur Erzeugung dieser Geschwindigkeit nothwendige Arbeit **A** eines Ventrikels berechnet sich demnach aus folgender bekannter Formel: $A = \frac{p\, v^2}{2\, g}$, wo p das Gewicht der bewegten Masse, g die Gravitationsconstante und v die Geschwindigkeit bedeutet; setzen wir für letztere die vorstehend berechnete Geschwindigkeit v ein, so ergiebt sich $A = \frac{p\, M^2}{(0,1 \times P \times Q)^2\, 2\, g}$. Da für $p = M \times s$ (specifisches Gewicht) zu setzen ist, so folgt $A = \frac{M^3\, s}{2\, g \times 0.1 \times P \times Q^2}$ $= \left(\frac{M}{Q}\right)^2 \frac{Ms}{0.2\ gP}$ — pro Minute. Berechnen wir nach diesen Ableitungen unter Zugrundelegung unserer Mittelwerthe jenen Antheil der Ventrikelarbeit, der erfordert wird, um dem ausgeworfenen Blute seine Umlaufgeschwindigkeit zu ertheilen, so ergiebt sich folgendes: Was zunächst die Feststellung der translatorischen Geschwindigkeit beim Menschen betrifft, so können wir nach den sehr eingehenden Untersuchungen von Suter[1]), der auch auf die Arbeiten von Thoma und seinen Schülern Bezug nimmt, einen Aortenumfang von 10 cm zu Grunde legen bei einem zu 100 mm Hg angenommenen Blutdrucke. Daraus berechnet sich der Querschnitt der Aorta zu 7,958 qcm. Als pro Minute umlaufende Blutmenge nehmen wir unseren Mittelwerth von 3,85 l. Die Gesammtaustreibungszeit in der Minute stellt sich bei 70 Pulsen mit je 0,1 Secunden Austreibungszeit zu 7 Secunden, daraus berechnet sich die translatorische Geschwindigkeit im Anfangstheile der Aorta zu

0,690 m pro Secunde.

Die Strömungsarbeit des linken Ventrikels ergiebt sich pro Minute zu **0,0819** mkg = **81,9** gm, und die Strömungsarbeit pro Systole zu 1,19 gm. Da der rechte Ventrikel dieselbe Blutmasse auswerfen muss wie der linke, die Arteria pulmonalis ferner nach den Angaben von Beneke,

1) F. Suter, Ueber das Verhalten des Aortenumfanges unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Archiv f. experimentelle Pathol. XXXIX. S. 289.

Buhl, Thoma in ihrer Lichtung nicht weit von jener der Aorta abweichen kann, so dürfen wir annehmen, dass die Strömungsarbeit für den rechten Ventrikel annähernd dieselbe ist, wie für den linken.

Die Strömungsarbeit für das ganze Herz verdoppelt sich demnach und ist also $\left(\frac{M}{Q}\right)^2 \cdot \frac{M\,s}{0{,}1\,gP}$, das sind somit **0,164** mkg = **164,0** gm pro Minute und pro Systole 2,34 gm. Vergleichen wir diese Strömungsarbeit mit der Grösse der Hubarbeit, so erkennen wir, dass erstere nur einen kleinen Bruchtheil der letzteren ausmacht. Mit Bezug auf obige Daten stellt sich das Verhältniss wie 6,950 : 0,164 = 42 : 1, d. h. die Strömungsarbeit beträgt nur $\frac{1}{42}$ oder 2,4 pCt. der Hubarbeit.

Unter diesen Umständen verzichten wir darauf, für die in Tab. XVIII vereinigten Versuche unter Addition der Werthe für die Strömungsarbeit die gesammte Arbeit des Herzens zu berechnen.

Direct würde sich die Gesammtarbeit des Herzens nach folgenden Formeln berechnen:

1. pro Minute $c\,\frac{4}{3}\,MH + \frac{M^3 s}{0{,}1\,gP\,Q^2}$
2. pro Secunde $c\,\frac{4}{3 \times 60}\,MH + \frac{M^3 s}{6\,gP\,Q^2}$
3. pro Systole $c\,\frac{4}{3\,P}\,MH + \frac{M^3 s}{0{,}1\,gP^2\,Q^2}$

In diesen Formeln bedeutet c als Constante das spec. Gewicht des Quecksilbers = 13,56, g die Gravitationsconstante, s das specifische Gewicht des Blutes, M die pro Minute umgetriebene Blutmenge, H den Blutdruck in mm Hg, P die Pulsfrequenz, Q den Querschnitt der Aorta. — Da M durch die Relation von $\frac{A}{a}$, d. h. das Verhältniss des gesammten Sauerstoffverbrauches pro Minute zu der Entnahme von Sauerstoff aus 100 Blut seitens der Gewebe definirt ist, so enthält dieser Factor auch die durch das verschiedene Körpergewicht und die Constitution verursachten Unterschiede.

Unter Berücksichtigung der vorstehend berechneten mittleren Strömungsarbeit des Herzens würden sich nun für die Gesammtarbeit beider Ventrikel des Menschen folgende Werthe berechnen (für M wieder 3,85 l, H 100 mm, P 70 zu Grunde gelegt):

1. pro Minute **7,11** mkg
2. pro Secunde **0,118** mkg = **118** gm
3. pro Systole **0,102** mkg = **102** gm [1]).

Da wir bisher für alle Mittelwerthe einen **60** kg schweren Menschen zum Ausgangspunkte genommen haben, so würde, wenn wir auch die

1) In den modernen elektrischen Maasseinheiten ausgedrückt, würde sich danach die Gesammtarbeit beider Ventrikel berechnen zu:

1. pro Minute 69 Watt,
2. pro Secunde 1,15 Watt,
3. pro Systole 1 Watt.

auf **1** Körperkilo entfallende Herzarbeit berechnen, diese sich auf 0,118 mkg = rund **118** gm stellen.

Zuntz berechnete die gleiche Grösse für den Menschen seinerzeit zu 171 gm, wobei er allerdings einen Blutdruck von 150 mm zu Grunde gelegt hatte. Tigerstedt kommt nach seinen Schätzungen zu einer Gesammtarbeit beider Ventrikel pro Systole von 143,7—287,4 gm.

Wenn wir mit diesem unseren Mittelwerthe von 118 gm Gesammtherzarbeit pro Körperkilo die für die einzelnen von uns direct untersuchten Personen bestimmten Werthe (Tabelle XVIII, Stab 9 zusammengestellt) vergleichen, so finden wir, dass sie alle mehr oder weniger diesen Mittelwerth übertreffen. Es kann das nur darauf bezogen werden, dass, wie wir wiederholt betonen mussten, die Circulationsbedingungen nicht denen bei absoluter Körperruhe entsprachen, sondern einem Zustande mässiger Körperarbeit, worauf auch das Athemvolumen und der Sauerstoffverbrauch hinwiesen. Es ist interessant, dass Zuntz-Hagemann[1]) in ihren Versuchen am Pferde, für welche gleichfalls infolge der Versuchsbedingungen keine absolute Ruhe bestand, zu Werthen kommen, die auf demselben Niveau liegen, wie die von uns gefundenen. Ihr Mittelwerth beträgt 0,23 mkg Herzarbeit pro Kilo Körpergewicht.

Wenn wir uns daran erinnern (cf. S. 286), dass pro Kilo Mensch und Minute im Mittel **64,2** ccm umlaufen, so sind somit zur Förderung dieser nach unserem Mittelwerthe 118 gm erforderlich; zur Fortbewegung von **1** ccm müssen demnach ca. **1,8** gm aufgebracht werden.

Noch möchten wir, zumal im Hinblicke auf pathologische Verhältnisse, nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, innerhalb welcher Breiten die Herzarbeit in extremen Fällen schwanken könnte. Nehmen wir zunächst den Fall einer energischen körperlichen Arbeit, etwa einen Bergsteiger; der Sauerstoffverbrauch steigt hierbei leicht auf **1** l pro Minute; die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes aus 100 ccm Blut geht, wie unsere Versuche 13 und 14 zeigen, sehr leicht auf 4 ccm herunter, es werden dann pro Minute 25 l Blut gefördert; wir dürfen ohne Weiteres einen Blutdruck von 120 mm für diesen Fall annehmen, dann berechnet sich die Herzarbeit pro Minute zu ca. 55 mkg und bei der unter diesen Umständen gerechtfertigten Pulsfrequenz von 120 die Arbeit einer Herzsystole zu 0,45 mkg. Als Gegensatz hiezu betrachten wir den Zustand eines Menschen, der im Gefolge eines Herzfehlers oder in tiefer Narkose deutliche Cyanose und dabei kleinen, leicht unterdrückbaren, äusserst beschleunigten Puls zeigt. Hier dürfen wir als Ausnutzung des arteriellen Blutsauerstoffes einen hohen Werth, also etwa 10 ccm pro 100 ccm Blut annehmen; dann berechnet sich bei einem Sauerstoffverbrauche von 250 ccm, dem mittleren Ruhewerthe eines erwachsenen Menschen, ein Blutumlauf von 2,5 l pro Minute. Nehmen wir den unter diesen Umständen berechtigten Blutdruck von 60 mm an, so ergiebt sich hieraus eine Minutenarbeit zu ca. 2,7 mkg, und bei einer Pulsfrequenz von 120, die Arbeit der Herzsystole zu 0,023 mkg. Wie diese Beispiele zeigen, können die Arbeitsleistungen des Herzens bis um das 20fache und wohl auch um

1) Berechnet nach Zuntz-Hagemann. l. c. S. 405.



mehr differiren, und es kann der von uns berechnete Mittelwerth somit um mehr als das 8fache nach oben übertroffen werden.

Wenn die mittlere Herzarbeit bei Körperruhe pro Minute 6,95 mkg ausmacht, so giebt dies für 24 Stunden **10000** mkg[1]), eine Zahl, die naturgemäss erheblich kleiner ist, als die unter den früheren Voraussetzungen berechneten Werthe, in denen man auf Grundlage der Vierordt-Volkmann'schen Zahlen aufca. 60000 mkg gekommen war. —

Fragt man nun nach dem Antheile, welcher dem Herzen an dem gesammten Energieaufwande des ruhenden Körpers zukommt, so würde sich dieser folgendermaassen berechnen lassen. Ein Meterkilogramm Arbeit erfordert beim Menschen, wie vielfältige Untersuchungen, insbesondere von Zuntz und seiner Schule gezeigt haben, 1,5—1,3 ccm Sauerstoff. Für das Herz, als ein für Muskelarbeit speciell eingerichtetes Organ, dürfte der niedrigere Werth von 1,3 ccm der zutreffende sein. Dann würde die Herzarbeit pro Minute 7,11 × 1,3 = 9,24 ccm Sauerstoff erfordern. Da nun pro Minute vom ganzen Organismus bei Körperruhe 250 ccm verbraucht werden, so würde davon auf das Herz rund der **27.** Theil, das sind **3,6** pCt. der gesammten Energie entfallen.

Wollen wir den Werth des Energiebedarfes für die Minutenarbeit des Herzens in Cal. ausdrücken, so würden wir, wenn wir auch für den respiratorischen Quotienten einen Mittelwerth annehmen, zu rund **44** cal.[2]) kommen.

Es sei anschliessend hieran auf die analogen Verhältnisse bei der Athemarbeit hingewiesen. Werden im Durchschnitte **4,5** l pro Minute geathmet, so würde nach den vorliegenden Untersuchungen pro Liter Athemluft im Mittel 5 ccm Sauerstoff nothwendig sein, im Ganzen also 22,5 ccm. Diese entsprechen, da wir auch hier 1,3 ccm Sauerstoff als für 1 mkg erforderlich annehmen können, **17,3** mkg Arbeit pro Minute. Die zur Lungenventilation erforderliche Arbeit liegt also für den Menschen erheblich höher als die Arbeit des Herzens, die wir zu **7,11** mkg berechnen konnten. Herzarbeit zu Athmungsarbeit verhalten sich also wie 1 : 2,4. Beide zusammen erfordern pro Minute 24,41 mkg, das sind rund 13 pCt. der gesammten Energie[3]).

Auf dem Umwege über die Herzarbeit und den Sauerstoffverbrauch dieses Organes können wir noch zu einer Beurtheilung der Circulationsverhältnisse im Herzen, beziehungsweise einer solchen des Coronarkreislaufes gelangen.

Es hat sich ergeben, dass das Herz des ruhenden Menschen im Durchschnitte 9,24 ccm Sauerstoff pro Minute und bei 70 Pulsschlägen 0,13 ccm pro Systole gebraucht. Wenn wir zunächst annehmen, dass die Ausnutzung das Coronararterienblutes an Sauerstoff die gleiche ist, wie in den übrigen Capillaren des ruhenden Körpers, so würden 6,5 Vol.-pCt. Sauerstoff aus 100 Blut entnommen werden. Um die erforderten 9,24 ccm

1) Das sind 99,36 Kilowatt als Herzarbeit in 24 Stunden.

2) Kleine Calorien.

3) Herz- + Athemarbeit pro Minute würden in electrischen Masseinheiten rund 240 Watt pro Minute betragen.



Sauerstoff zu liefern, müssen $\frac{9,24 \times 100}{6,5} = 139$ ccm Blut pro Minute den Coronarkreislauf passiren, also pro Puls rund 2,0 ccm. Da das Herz des Erwachsenen im Mittel gegen 300 g wiegt, so würde ein Kilo Herzmuskulatur eine Blutversorgung von 463 ccm pro Minute resp. 7,7 ccm pro Secunde beanspruchen. Nachdem wir nun gesehen haben, dass das Kilo annähernd ruhender Körpersubstanz im Mittel nur eine Durchströmung von 64,2 ccm pro Minute benöthigt, ergiebt sich, dass das Herz um mehr als das siebenfache besser mit Blut versorgt ist, als der Durchschnitt der übrigen Gewebe. Wahrscheinlich ist aber die Blutversorgung des Herzens eine noch günstigere, denn als stetig arbeitendes Organ wird die Ausnutzung des Sauerstoffes in den Coronargefässen nicht gleich jener in ruhenden Organen sein, vielmehr der in arbeitenden entsprechen. Nun zeigen aber alle unsere Versuche, die ja nicht bei absoluter Körperruhe angestellt sind, dass die Ausnutzung unter diesen Umständen eine weniger ausgiebige war, und um so weniger im Allgemeinen, je grösser die Muskelthätigkeit, bezüglich der sie beweisende Sauerstoffverbrauch, war; wir verweisen diesbezüglich auf Tabelle XIII S. 277.

Legen wir nun der Ausnutzung des Sauerstoffes aus dem Coronararterienblute einen kleineren Werth, also etwa den Mittelwerth aus unseren Versuchen von 4,20 pCt. zu Grunde, so muss dementsprechend die Menge des Coronararterienblutes noch weiter anwachsen.

Der Werth für die Blutversorgung des menschlichen Herzens, zu welchem wir gelangt sind, steht in guter Uebereinstimmung mit dem, welchen Zuntz[1]) aus seinen Versuchen am Pferde für den Menschen berechnete. Er giebt an, dass der Herzmuskel das 3—10fache von dem brauche, was die Durchschnittsmusculatur des Körpers erfordere.

Wir möchten hier noch auf eine Differenz hinweisen, die bei Körperarbeit zwischen dem Pferde einer- und dem Hund und Menschen andererseits besteht. Für das erstere zeigt sich nämlich aus den Zuntz-Hagemann'schen Versuchen, dass die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes bei Muskelarbeit wesentlich höher ist, als bei Körperruhe. Das bedeutet, dass die ausgetriebene Blutmenge weniger gewachsen ist, als der Sauerstoffbedarf; danach muss auch die Herzarbeit eine relativ niedrigere sein, als bei Körperruhe, da der Blutdruck im wesentlichen der gleiche geblieben ist. Umgekehrt verhält es sich, wie wir schon vorhin hervorgehoben haben, beim Menschen und wie sich aus den Zuntz-Geppert-schen[2]) Versuchen ergiebt, auch beim Hunde. Hier nämlich ist die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes bei Körperarbeit geringer, als bei Körperruhe, es muss also der Blutumlauf stärker gewachsen sein als der Sauerstoffverbrauch und dementsprechend auch die Herzarbeit verhältnissmässig mehr gesteigert sein, als der Energieumsatz im Ganzen. Letzteres Verhalten erscheint mit Rücksicht auf die Beanspruchung der Herzkraft

---

1) Zuntz, Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 1892. No. 6. Sep.-Abdr. S. 7.

2) Geppert u. Zuntz, Ueber die Regulation der Athmung. Pflüger's Archiv. Bd. 42.

unökonomisch, aber andererseits ist es insofern als zweckmässig zu erachten, als dadurch eine sicherere Sauerstoffversorgung der Gewebe gewährleistet und damit der Eintritt von Gewebsdyspnoe hinausgeschoben wird.

F. Zusammenfassung und Ergebnisse.

Bei der Wichtigkeit, welche die functionelle Herzdiagnostik gerade in letzter Zeit wieder gewonnen hat und bei der Erkenntniss, dass zu der Beurtheilung der Prognose einer Erkrankung des Herzens nicht so sehr die Feststellung anatomischer Veränderungen, soweit sie am Lebenden nachweisbar sind, als die Ermittelung der Leistungs- und Anpassungsfähigkeit des Herzmuskels in Betracht kommt, ist von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, wie werthvoll es wäre auch für den Menschen nähere Einblicke in die die Circulation beherrschenden Vorgänge am Herzen zu gewinnen.

Bisher scheiterten derartige Versuche an dem Mangel einer am Menschen anwendbaren Methodik, da es zunächst nicht möglich schien, die bisher am Thiere benutzten Verfahren auf den Menschen zu übertragen.

Die Herzthätigkeit hat den Zweck, den Geweben die ihnen für ihre Leistungen nothwendige Blut- und Sauerstoffmenge zuzuführen und das Wesentliche bei Untersuchung der Circulationsverhältnisse liegt demnach in der Ermittelung der in der Zeiteinheit umlaufenden Blutmasse und der Menge des den Geweben zugeführten Sauerstoffes.

Der directe Weg, den Fragen mittelst Benutzung von Stromuhren näher zu treten, ist natürlich ausgeschlossen, abgesehen davon, dass abnorme Verhältnisse insbesondere bezüglich des Blutdruckes geschaffen werden; auch ist ja hinsichtlich der Sauerstoffversorgung auf diese Weise nichts zu erfahren.

Der zweite, indirecte, Weg durch eine Combination der Bestimmung des Lungen- und Blutgaswechsels den Blutumlauf und die Sauerstoffversorgung rechnerisch zu ermitteln, kann für den Menschen nur auf die Weise betreten werden, dass man die Entnahme des arteriellen und venösen Blutes umgeht und statt dessen das Verhalten ihrer Gase auf Grund der Gasspannungen in der offenen und der von der Respiration ausgeschlossenen Lunge ermittelt.

Dass dieser letztere Weg am Menschen durchführbar sei, haben unsere Versuche ergeben, zugleich aber auch, dass die dazu nothwendigen Maassnahmen nicht immer ganz gleichgültig für den Ablauf der normalen Kreislaufsverhältnisse sind.

Die Beschleunigung der Circulation, die in vielen Fällen zu beobachten ist, findet sich übrigens auch bei den Thierversuchen, bei welchen man sich der indirecten Methode bediente, in gleichem Maasse. Es ist in Folge dessen schwer, ein normales Mittel für absolute Körperruhe aufzustellen. Zu einigermaassen sicheren Mittelwerthen wird in Folge dessen nur das Ergebniss einer grossen Zahl technisch gelungener Einzelversuche bei an die Versuchsmethodik gewöhnten Individuen führen können.

e.

25

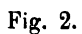
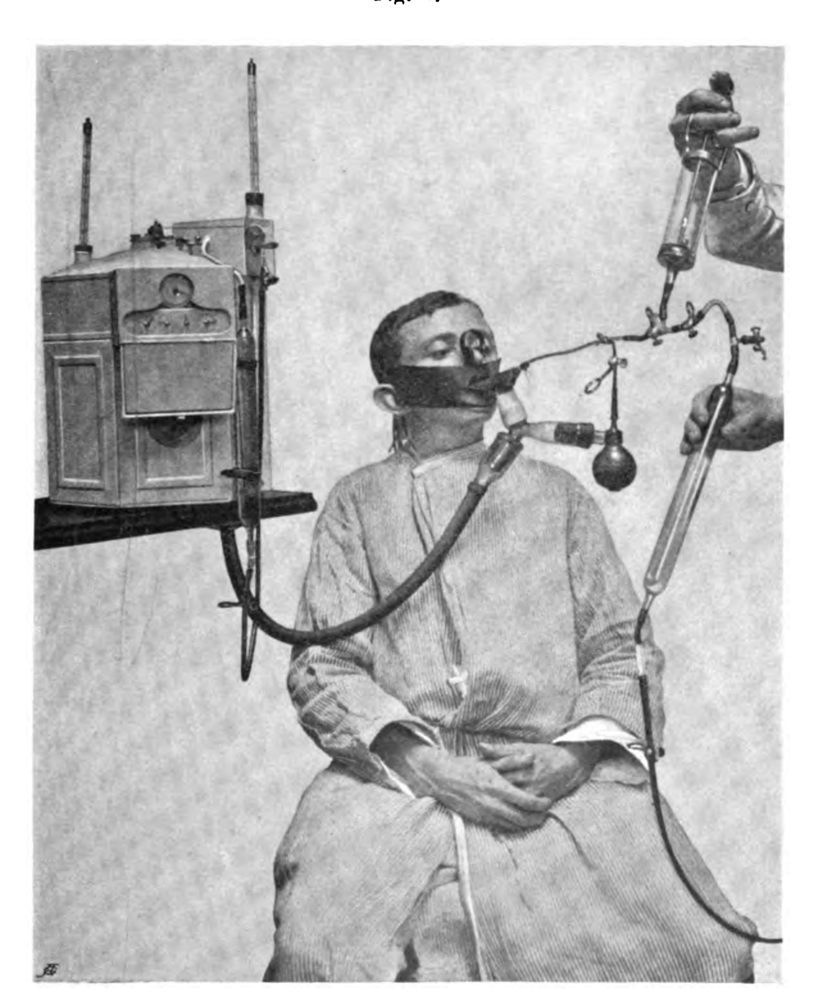


Fig. 2.

A. Loewy u. H. v. Schrötter.

Fig. 3.



A. Loewy u. H. v. Schrötter.



Fig. 10.

A. Loewy u. H. v. Schrötter.

Bei den Differenzen, denen die hier in Betracht kommenden Functionen individuell und auch zeitlich unterliegen, können Mittelwerthe nur das allgemeine Niveau anzeigen, auf dem die betreffenden Grössen liegen. Die Einzelwerthe sind dem gegenüber aber dadurch wichtig, dass sie anzeigen, innerhalb welcher Grenzen Schwankungen durch äussere Ursachen zu Stande kommen können und inwiefern die Individualität eine Rolle spielt.

Durch die von uns geübte Methodik gewinnt man einen Einblick in Funktionen, die bisher der Feststellung beim Menschen nicht zugänglich waren, in die Verknüpfung der einzelnen Factoren mit einander und in die Bedeutung jedes derselben für die Blut- und Sauerstoffversorgung der Gewebe. Abgesehen von den zahlengemässen Ergebnissen, zu welchen wir gekommen sind, erscheint uns gerade der Einblick in diese Wechselbeziehungen am werthvollsten, insofern sich gezeigt hat, dass die Bestimmung derjenigen Factoren, die der klinischen Untersuchung zugänglich sind, des Pulses, des Blutdruckes, selbst des respiratorischen Stoffwechsels, auch der Radiographie, nicht genügen, um festzustellen, in welchem Maasse die Herzarbeit den Anforderungen an die Gewebeernährung gerecht wird.

Wir glauben, dass wir mit unseren Untersuchungen in etwas den Wünschen und Hoffnungen gerecht geworden sind, denen vom klinischen Standpunkte F. Kraus,[1]) Romberg,[2]) L. v. Schrötter[3]) Ausdruck gegeben haben und auf die jüngst wieder Hürthle[4]) hingewiesen hat.

Stellen wir nunmehr kurz die Hauptergebnisse unserer Arbeit zusammen, wobei wir noch einmal betonen, dass, soweit es sich um zahlenmässige Angaben handelt, diese nur allgemeine Mittelwerthe darstellen, um welche die Einzelwerthe erheblich schwanken können, so ergiebt sich Folgendes:

1. Die Elasticität des Lungengewebes ist eine so vollkommene, dass sich der Druck in abgeschlossenen Lungentheilen bei Entnahme selbst grösserer Luftmengen aus ihnen in einem practisch in Betracht kommenden Maasse nicht ändert.

2. Durch den Abschluss selbst beträchtlicher Lungentheile braucht der Sauerstoffgehalt des Arterien- und Venenblutes nicht vermindert zu werden.

3. Bei dem Gasaustausch zwischen dem Blute und der Luft der abgeschlossenen Lungenalveolen nähert sich die Zu-

---

1) F. Kraus, Die Ermüdung als ein Maass der Constitution. Biblioth. med. D. I. Heft 3. 1897, sowie: Einiges über functionelle Herzdiagnostik. Deutsch. med. Wochenschr. 1905. No. 1.

2) E. Romberg, Krankheiten der Kreislauforgane. Handb. d. prakt. Medicin von Ebstein u. Schwalbe. Stuttgart 1899.

3) L. v. Schrötter, Die Insufficienz des Herzmuskels. Verhandl. d. XVII. Cong. f. inn. Med. Karlsbad 1900.

4) K. Hürthle, 76. Versammlung Deutsch. Naturforscher u. Aerzte. Breslau 1904.



sammensetzung der Lungenluft asymptotisch den Gasspannungen des venösen Blutes.

4. Die Sauerstoffspannung des venösen Blutes bei Körperruhe liegt bei rund **5,3** pCt. oder ca. **37,5** mm Hg.

5. Die Kohlensäurespannung des venösen Blutes bei Körperruhe liegt bei (5,94 pCt. =) **6** pCt. oder **42,2** mm Hg.

6. Die Stickstoffspannung in den abgeschlossenen Alveolen liegt bei ca. 89 pCt.

7. Das Venenblut des Menschen ist zu **60—65** pCt. der aus atmosphärischer Luft aufnehmbaren Menge mit Sauerstoff gesättigt.

8. Die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes seitens der Gewebe beträgt im Mittel ca. **34** pCt. des arteriellen Sauerstoffgehaltes; das sind bei einer Sauerstoffmenge von 19 ccm Sauerstoff in 100 Blut **6,5** ccm Sauerstoff aus 100 Blut.

9. Die Menge des in der Minute umlaufenden Blutes berechnet sich bei einem 60 kg schweren ruhenden Menschen im Mittel zu **3,85** l. Pro Minute und Körperkilo laufen um: **64,2** ccm, pro Secunde und Körperkilo 1,4 ccm bei Körperruhe. Schon bei leichter Muskelarbeit kann die umgetriebene Blutmenge beträchtlich wachsen.

10. Die Dauer eines Kreislaufes beträgt ca. **72** Secunden.

11. Das Schlagvolumen des Herzens ist grossen Schwankungen unterworfen; im Mittel beträgt es **55** ccm, d. i. $^1/_{1200}$ des Körpergewichtes und $^1/_{84}$ der gesammten Blutmenge.

12. Die Strömungsarbeit des Herzens beträgt bei Körperruhe oder geringfügiger Muskelarbeit nur ca. 2,3 pCt. der gesammten Herzarbeit.

13. Die gesammte Herzarbeit eines 60 kg schweren Menschen beträgt bei Annahme eines Aortenblutdruckes von 100 mm Hg **7,11** mkg pro Minute; pro Systole — bei 70 Pulsen — 0,102 mkg = 102 gm. — Die Herzarbeit pro Kilo Körpergewicht wäre **118** gm pro Minute.

14. Zur Fortbewegung von 1 ccm Blut sind 1,8 gm Arbeit erforderlich.

15. Die Herzarbeit in 24 Stunden berechnet sich im Mittel zu **10000** mkg, das sind auf Grund des calorischen Aequivalents dieser Arbeit ca. **3,6** pCt. der gesammten Tagesenergie. Die Herzarbeit verhält sich zur Athemarbeit wie 1 : 2,4; beide zusammen machen ca. 13 pCt. des gesammten Energieverbrauches aus.

16. Das Herz braucht pro Minute für sich **9,24** ccm Sauerstoff und pro Systole — bei 70 Pulsen — 0,13 ccm Sauerstoff, dabei müssen mindestens **139** ccm Blut pro Minute den Coronarkreislauf passiren. — Die Blutversorgung des Herzens ist eine mehr als siebenmal grössere als die des übrigen ruhenden Körpers.

Inhaltsangabe.

XVII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.

Ueber Vergiftungserscheinungen bei Hunden mit Eck'scher Fistel.

Von

Dr. **C. J. Rothberger** und Dr. **H. Winterberg**
Assistent am Institute. Privatdocent f. exp. Pathologie.

Seit den Beobachtungen von Nencki, Pawlow und deren Schülern ist es allgemein bekannt, dass Hunde mit Eck'scher Fistel unter bestimmten Ernährungsverhältnissen, und zwar bei Fütterung mit Fleisch charakteristische, mitunter zum Tode führende Vergiftungserscheinungen aufweisen.

Die Vermuthung, dass unter den geänderten Circulationsbedingungen, Stoffe, die sonst von der Leber unschädlich gemacht werden, nunmehr unter Umgehung derselben in das Blut gelangen, war von vornherein naheliegend.

Die überaus schwierige Aufgabe, aus der Fülle der vorhandenen Möglichkeiten das wirksame toxische Agens herauszugreifen, wurde von den Petersburger Forschern mit überraschender Leichtigkeit gelöst und schon in ihrer ersten Publication hielten sich Nencki und Pawlow zu der Annahme berechtigt, dass die Carbaminsäure der gesuchte Giftstoff sei.

Den Beweis für diese Behauptung lieferten einerseit die mit Hülfe chemischer Analyse gewonnenen Daten über die topographische Vertheilung des Ammoniaks im Organismus von normalen und von Venenfistelhunden, andererseits eine Reihe aus dem Gesichtspunkte der aufgestellten Hypothese leicht verständlicher und sich gegenseitig ergänzender Thatsachen, wie die Aehnlichkeit der Erscheinungen der Fleischvergiftung mit denen der Carbaminsäureintoxication, oder die Möglichkeit, solche Hunde vom Magen aus durch relativ kleine für normale Thiere gänzlich unschädliche Dosen von Carbonaten, Ammonsalzen oder Glykokoll in derselben Weise zu vergiften.

Das Auftreten des von Nencki und Pawlow zuerst beschriebenen Symptomencomplexes nach Anlegung einer Venenfistel mittels des Eck-

Pawlow'schen Verfahrens, das andere Autoren wie Queirolo oder v. Bielka mit von diesem abweichenden operativen Methoden vergeblich hervorzurufen versucht hatten, wurde von Filippi, einem italienischen Forscher, bestätigt.

In der Deutung desselben weicht jedoch Filippi von der Auffassung der Petersburger Schule weit ab und stützt sich dabei auf Beobachtungen an den von ihm operirten Thieren. Auf Grund derselben stellt er die strikte Abhängigkeit der Vergiftung von Venenfistelhunden von dem Stickstoff-Reichthum der Nahrung im Allgemeinen und von dem Fleischgenusse im Besonderen in Abrede, da bei manchen Hunden die Intoxication durch Fleisch überhaupt nicht auszulösen war, bei anderen hingegen bei gemischter Diät, ja selbst nach fast ausschliesslicher Ernährung mit Kohlehydraten zu Stande kam. Da sich ferner ausgewässertes Fleisch für Hunde mit Venenfistel unschädlich, dagegen die aus demselben bereiteten wässerigen Auszüge regelmässig toxisch erwiesen, hält Filippi die in diesen enthaltenen Extractivstoffe für die in Frage kommende giftige Substanz, die zur Nephritis, zur Insufficienz der Nierenarbeit und endlich zu den wohlcharakterisirten Anfällen führt.

Neben Filippi nahmen auch Biedl und Winterberg (1) gegenüber der Annahme einer Autointoxication durch Carbaminsäure in Folge von Ausschaltung der Leber aus dem Pfortaderkreislaufe eine ablehnende Stellung ein.

Eine Nachprüfung der von Nencki und Zaleski angegebenen Methode der Ammoniakbestimmung im Blute ergab, dass dieselbe mangelhaft sei. Es stellte sich heraus, dass die physiologische Differenz im Ammoniakgehalte des arteriellen und des Pfortaderblutes so gering ist, dass sie zum Zustandekommen einer Selbstvergiftung auch bei vollständigem Ausfall der Leberfunction kaum ausreicht. Das rasche Vorübergehen der Vergiftungserscheinungen nach intravenöser Injection von Ammonsalzen liess das mitunter ausserordentlich lange Andauern (weit über eine Verdauungsperiode) der Intoxicationsphänomene bei der Fleischvergiftung ganz unerklärt. Um so mehr, als sich in weiteren Versuchen herausstellte, dass auch bei Thieren mit Porta-Cava-Fistel der durch vermehrten Zufluss gesteigerte Gehalt des Blutes an Ammoniak selbst dann ziemlich rasch unter Nachlass der Vergiftungserscheinungen absank, wenn die Leber durch Ligatur der A. hepatica aus dem Kreislauf ausgeschaltet und überdies die Nierengefässe ligirt waren.

Nencki und Zaleski (2) überzeugten sich von der Richtigkeit der gegen ihre Ammoniak-Bestimmungsmethode erhobenen Einwände und sahen sich, da gerade auf dem chemischen Ammoniaknachweis der Haupttheil ihrer Beweisführung ruhte, genöthigt, eine exacte Methode der Ammoniakbestimmung zu suchen. Sie fanden eine solche in der Verwendung von Magnesiumoxyd, statt des früher verwendeten Kalkwassers und gaben an, dass auf diese Weise „der wahre Ammoniakgehalt“ im Blute und in den Geweben ermittelt werden könne.

Horodynski, Salaskin und Zaleski (3), die sich nun dieser Methode bedienten, stimmen mit Biedl und Winterberg darin überein, dass die früher bei Anwendung von Kalkwasser gefundenen absoluten Werthe zu

hoch gegriffen sind, finden aber entgegen den Untersuchungen dieser, dass das relative Verhältniss der mit dem alten Verfahren gewonnenen Zahlen durchaus zutreffend ist. Deshalb halten sie auch den mit der Kalkwassermethode erhobenen Befund einer Vermehrung des Ammoniaks im Arterienblute während der Periode der acuten Intoxication aufrecht.

Auffallender Weise differiren nun die mit der Kalkwasser- und Magnesiumoxyd-Methode gewonnenen Zahlen nicht nach einer Richtung, sondern das Magnesia-Verfahren ergiebt bei der Analyse des Arterienblutes niedrigere Werthe, als die Kalkwassermethode (0,4 gegen 0,6 mg), dagegen bei der Untersuchung des Pfortaderblutes fast doppelt so hohe (1,85 gegen 0,9 mg).

Gerade der letztere Umstand ist unverständlich, wenn man der Anschauung von Nencki und Zaleski Rechnung trägt, dass die mit der alten Kalkwassermethode gewonnenen Resultate deshalb zu hohe Zahlen gegeben haben, weil im Blute und zwar insbesondere in dem der Portalvene ausser Ammoniaksalzen noch andere leicht zersetzbare Stoffe enthalten sind, die sich zwar durch überschüssiges Kalkwasser, nicht aber durch Magnesia bei Bruttemperatur unter Freiwerden von Ammoniak zersetzen.

Auch konnte Folin (4) nachweisen, dass das modificirte Verfahren mit Magnesiumoxyd dieselben Fehlerquellen besitzt, wie das frühere mit $Ca(OH)_2$; nach ihm wird Ammoniak nicht nur durch die Metallionen wie Mg, Ca und Na aus seinen Salzen frei gemacht, sondern durch die Hydroxylionen der Alkalien wird Ammoniak auch aus organischen Substanzen abgespalten. Schittenhelm (5), ebenso auch Krüger und Reich (6) haben dies bestätigt. Folin empfahl eine andere Methode des Ammoniaknachweises (Zusatz eines schwachen Alkali und Austreiben des Ammoniaks durch einen starken Luftstrom bei Zimmertemperatur oder Kälte; er erhielt bei dieser Methode für 100 ccm arteriellen Blutes 0,5—0,6 mg Ammoniak, im Lebervenenblute[1]) verdauender Hunde nur 1—1,2 mg Ammoniak anstatt 1,85 mg, dem Normalgehalt nach Nencki, Zaleski und ihrer Mitarbeiter — also Zahlen, welche fast vollständig mit den von Biedl und Winterberg eruirten zusammenfallen (0,6 bis 0,9 mg). Diese Autoren hatten gleichzeitig auch die Angaben der Petersburger Schule über charakteristische Giftwirkung von sonst unschädlichen Gaben von carbaminsaurem Natron, citronensaurem Ammon oder Glykokoll bei Eck-Hunden bemängelt und auf die ebenfalls widersprechenden Versuche Filippi's hingewiesen, welche die Petersburger Autoren dauernd ignoriren.

So sehen wir uns genöthigt, neuerdings den Standpunkt zu vertreten, dass die bei Hunden mit Eck'scher Fistel auftretende Vergiftung nach Fleischgenuss mit der Störung der Ammoniak entgiftenden Leberfunction nicht ihre Erklärung findet.

---

1) Aus dem Zusammenhang geht hervor, dass es sich um Portalvenenblut handelt.



Eine Stütze hierfür geben uns die bereits citirten Untersuchungen Folin's, welcher fast denselben niederen Ammoniakgehalt im Blute gefunden hat, wie Biedl und Winterberg.

Filippi hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass der Fleischgenuss nicht immer schädliche Folgen habe, dass andererseits auch bei gemischter Diät und unabhängig vom Stickstoffreichthum der Nahrung Intoxicationserscheinungen auftreten u. a. m., worauf wir noch zu sprechen kommen. Filippi's Untersuchungen sind die einzigen Nachprüfungen der Angaben Pawlow's und seiner Schüler unter Einhaltung derselben Methode. Angesichts der bestehenden Widersprüche und auf Grund unserer berechtigten Zweifel, dass im Ammoniak, resp. seiner mangelhaften Entgiftung die Ursache der Erscheinungen zu suchen sei, schien es uns nothwendig, die Versuche der Petersburger Autoren zu wiederholen und so das Thatsachenmaterial nochmals festzustellen. So kamen wir zur Wiederaufnahme der experimentellen Grundlage der ganzen Frage. Es waren dabei zunächst die Vergiftungserscheinungen nach Fleischgenuss genau zu verfolgen und besonders folgende Fragen zu beantworten:

1. Ist die Verfütterung von Fleisch stets von Vergiftungserscheinungen gefolgt?

2. Ist das Ausbleiben der Intoxication resp. die Gewöhnung an Fleisch von dem Vorhandensein von Collateralbahnen zwischen Darm und Leber abhängig?

3. Kann durch Verabreichung von Ammonsalzen oder Glykokoll in einwandsfreien Versuchen ein mit der „Fleischvergiftung" identisches Bild erzeugt werden?

Eigene Versuche.

Methodisches.

Operative Technik.

In der Ausführung der Eck'schen Operation haben wir uns zunächst genau an die von Massen und Pawlow gegebene Schilderung gehalten, was uns um so leichter wurde, als der eine von uns (Dr. Rothberger) gelegentlich eines Aufenthaltes in Petersburg dank der besonderen Zuvorkommenheit des Herrn Prof. Pawlow Gelegenheit hatte, ihn selbst eine solche Operation durchführen zu sehen.

Trotzdem kleine Abweichungen, die wir uns später erlaubten, das Wesen des Eck-Pawlow'schen Verfahrens nicht tangiren, wollen wir dieselben dennoch kurz anführen, da der Erfolg der Operation, wie Pawlow hervorhebt, „bei der Genauigkeit, die sie im allgemeinen erfordert, hauptsächlich von Details abhängt".

Nach Eröffnung der Bauchdecken wurde das Operationsterrain freigelegt, indem die Därme über die rechte Niere hinweg nach links gestrichen wurden. Durch Einlegen zweier grösserer Gazecompressen, von denen die eine gegen das Becken, die andere nach links zum Schutze des Duodenums und des Pankreas vorgeschoben wurde, gelang es leicht, das lästige Vorquellen der Darmschlingen dauernd zu verhindern. Damit wurde gleichzeitig auch einer grösseren Verunreinigung des Bauchraumes mit Blut vorgebeugt, so dass ein nachheriges Auswaschen desselben mit physiologischer Kochsalzlösung überflüssig erschien.

Bevor wir die erst später zu knüpfende Ligatur um die Pfortader knapp vor ihrer Theilung in ihre Hauptäste legten, haben wir jedesmal darauf geachtet, dass sich nicht nur die V. pancreatico-duodenalis so weit als möglich unterhalb derselben befand, sondern wir haben nach Thunlichkeit auch die höher oben, entweder noch in den Pfortaderstamm oder, wie es v. Bielka beschreibt, schon in die Aeste der Porta einmündenden, von der V. mesenterica inf. u. sup. stammenden Gefässchen gesondert unterbunden oder in die Hauptligatur gefasst. Bisweilen ereignete es sich beim Anlegen, manchmal erst beim Knüpfen der Pfortaderligatur, dass ein in die Rückwand der V. portae einmündendes Gefässstämmchen durchrissen wurde und zu einer stärkeren, im ersten Momente oft bedrohlich erscheinenden Blutung Veranlassung gab. Es gelingt aber immer, diese Blutung in kurzer Zeit durch leichte Compression dauernd zu stillen. Gewöhnlich haben wir auch das Ligamentum hepatoduodenale nach Venen abgesucht und manchmal den grössten Theil desselben, auch wenn keine grösseren Gefässe sichtbar waren, partieenweise abgebunden. Auf diese Weise suchten wir die Ausschaltung der Leber aus dem Darmkreislaufe, soweit es überhaupt möglich war, zu einer vollständigen zu gestalten.

Nach dem Anlegen der dorsalen Nahtreihe haben wir nicht wie Pawlow sofort die Scheere bezw. die Silberdrähte in die Gefässe eingeführt, sondern wir schritten vorerst an die Anlegung der zweiten oberen Nahtreihe. Die Fäden dieser, den ventralen Verschluss der Fistel herstellenden Naht, wurden jedoch vorläufig nicht geknüpft, sondern es wurden, um die zusammengehörigen Enden schnell und sicher finden zu können, an dieselben abwechselnd je ein Paar Schieberpincetten und Péan's gelegt. Sicherheitsligaturen haben wir nur in Ausnahmefällen benutzt. Nach vollständiger Stillung der meist nur geringen aus den Stichcanälen erfolgenden Blutung schritten wir an die Einführung der Scheerendrähte in die Gefässe. Das von uns verwendete Instrument unterscheidet sich von dem Petersburger Originale nur dadurch, dass der durch die Pfortader zu führende Silberdraht um etwa $^1/_3$ kürzer ist, als der correspondierende für die untere Hohlvene bestimmte. Diese Construction gewährt den Vortheil, dass nach Einführung des längeren Silberfadens der zweite kürzere Draht, ohne zu federn bequem zur Hand liegt und nicht stärker als gerade wünschenswerth abgebogen werden muss. Die Art und Weise der Durchführung der mit der Scheere gut verlötheten, in aufgebogene Nadeln auslaufenden Silberfäden geschah genau nach der Angabe von Pawlow, wobei wir nur darauf zu achten hatten, dass von den Silberdrähten sämmtliche Nähte der oberen Nahtreihe unterfahren werden. Besonders ist darauf zu sehen, dass auch die proximalste Naht auf die beiden Silberfäden zu liegen kommt; gewöhnlich musste dieselbe mit Hülfe einer Pincette über die Scheerennadeln hinübergehoben werden, was weiter keine Schwierigkeit bereitete. Vortheilhafter erschien es uns, zuerst den Draht durch die untere Hohlvene zu legen, weil bei dem Durchziehen desselben durch die viel zartere Pfortader an der Ein- oder Austrittstelle nicht selten kleinere oder grössere Einrisse zustande kommen. Während dieselben sonst zu stärkeren, die Operation zum mindesten stark verzögernden Blutungen führen, haben uns diese selbst, wenn sie mit grosser Heftigkeit aus stärkeren Verletzungen der Gefässwand erfolgten, nicht die geringste Verlegenheit bereitet. Wir brauchten nur die schon vorbereiteten Fäden der oberen Nahtreihe rasch zu knüpfen, um jede Blutung fast augenblicklich zu beherrschen. Auf diese Weise gelang es uns auch solche Operationen zu retten, die sonst wohl kaum hätten zu Ende geführt werden können. So haben wir, als einmal bei der Durchbohrung der Hohlvenenwand die Nadel an der Löthstelle abbrach, den Silberdraht in eine gewöhnliche grosse chirurgische Nadel mit entsprechend weitem Oehr gefädelt und so armirt durchgeführt. Die stark blutenden Ein- und Austrittsstellen des Drahtes wurden in diesem wie auch in anderen Fällen provisorisch mit Schieberpincetten gefasst, hierauf der zweite Silber-

faden gelegt, dann die Klemmen entfernt und die bereit liegenden Fäden, ehe noch ein erheblicherer Blutverlust erfolgen konnte, rasch geknotet. Aber auch abgesehen von solchen nicht programmmässigen Zwischenfällen erwies sich die Anlegung der ventralen Nahtreihe vor der Einführung der Silberdrähte als vortheilhaft. Die Nähte der oberen Reihe lassen sich bei diesem Vorgehen viel bequemer und, was wichtiger ist, in viel kürzerer Zeit anbringen, während, wenn einmal die Silberfäden durch die Gefässe ziehen, die kaum gestillte Blutung an den Durchbohrungsstellen sich immer wieder von neuem störend bemerkbar macht, so oft beim Abtupfen oder bei der Freilegung des Operationsfeldes an den starren Drähten gezerrt wird. Das Durchziehen der Scheere bereitet, wenn die Nähte richtig angelegt sind, keine Schwierigkeit, doch muss man, besonders wenn das obere Fistelende schon tief in der unteren Thoraxapertur liegt, zuerst mit der linken Hand den rechten Rippenbogen energisch kopfwärts ziehen. Man gewinnt dadurch soviel Platz, dass die Scheere noch in horizontaler Richtung aus der Fistel austreten kann. Versäumt man diesen Kunstgriff, so muss man, um überhaupt noch an der Leber vorbei zu kommen, die Drähte senkrecht aus der Fistel herausziehen; dabei kann entweder eine Naht der oberen Reihe ausreissen oder die Scheere an der Verlöthung mit dem Draht abbrechen — Ereignisse, welche stets den Tod durch Verblutung zur Folge haben müssen.

Die übrigen Operationsacte sind ganz nach der Petersburger Vorschrift ausgeführt worden, nur die Versorgung der Bauchwunde geschah nicht mittelst einer einzigen Nahtreihe, sondern in 4 Etagen (Perit., Musk., Fascie, subcutanes Gewebe), die Hautränder wurden durch Michel'sche Klammern zur Vereinigung gebracht. Die Operationsdauer betrug im Anfange unserer Versuche etwa $1^1/_2$, später, nachdem wir die nöthige Uebung erlangt hatten, selten mehr als 1 Stunde.

Im ganzen haben wir 43 Hunde operirt, von denen 22, also etwas mehr als die Hälfte, die Operation überstanden, d. h. länger als 5 Tage lebten.

Unsere Statistik ergiebt also eine Mortalität von nicht ganz 50 pCt., wobei aber die in Folge ungenügender Schulung anfänglich gehäuften Misserfolge durch acute Verblutung (6) eingerechnet sind. Die häufigste Todesursache war Thrombosirung der Venenfistel, die sich gewöhnlich innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation einstellt. Von den überlebenden Thieren verloren wir 3 an Pneumonie, noch ehe Versuche an ihnen ausgeführt werden konnten, einen Hund tödteten wir wegen beginnenden Darmprolapses am 6. Tage. Es liegen somit Versuche an 18 Hunden unseren Beobachtungen zu Grunde.

Ein Vergleich der Methode nach Eck-Pawlow mit dem im Wiener Institute vielfach geübten Operationsverfahren von Queirolo fällt nach unseren Erfahrungen entschieden zu Gunsten der ersteren aus. Ihre Schwierigkeiten sind nur scheinbar grösser, die Einbindung des die Porta und Cava vereinigenden Ringes nach der Methode von Queirolo erfordert thatsächlich eine viel bessere ausgebildete Technik und mehr Assistenz. Ausserdem ist die Operation nach Eck-Pawlow frei von folgenden Nachtheilen des Queirolo'schen Verfahrens. Bei dem letzteren muss die untere Hohlvene abgebunden werden, wodurch schwere, manchmal irreparable Circulationsstörungen der Beckenorgane und der hinteren Extremitäten verursacht werden. Auch die Pfortadercirculation muss so lange unterbrochen werden, bis es gelungen ist, die neue Verbindung herzustellen. Da dies nun durchaus nicht immer mit der wünschens-

werthen Schnelligkeit möglich ist, erfährt sowohl die allgemeine Circulation als auch der mit Blut strotzend gefüllte Darm häufig so schwere Schädigungen, dass dieselben nicht mehr zum Ausgleich gelangen. Ferner ist es nicht ganz leicht, eine Torsion der über den vereinigenden Ring gebundenen Gefässe gegen einander zu vermeiden und ein gewisser Grad der Abknickung ist ausserdem geradezu durch die anatomischen Verhältnisse bedingt.

Art der Fütterung.

Nach der Operation erhielten die Versuchsthiere in den ersten Tagen nur Milch, dann setzten wir ihnen gemischte, jedoch von Fleisch freie, aus den Küchenabfällen des Krankenhauses bestehende Nahrung vor und gingen, wenn die Erholung eine genügende war, zur Fleischfütterung über.

Es wurden verschiedene Fleischsorten, wie Pferde-, Rind-, Hunde-, endlich auch Hühnerfleisch in rohem oder gekochtem Zustande dargereicht, ferner Fleischpulver, das wir aus derselben Quelle bezogen wie die Petersburger Forscher.

Im Allgemeinen erhielten die Hunde beim Versuche nur so viel Fleisch, als sie von selbst verschlangen; sie wurden nur dann zwangweise gefüttert, wenn sie die Nahrung verweigerten oder nur ungenügende Mengen derselben zu sich nahmen.

Mit Vortheil verwendeten wir dort, wo es sich um die Verfütterung grosser Quantitäten Fleisch handelte, getrocknetes Fleisch, welches wir der Liebenswürdigkeit des Hrn. Dr. Jelinek verdanken. Das Fleisch war bei einer Temperatur von etwa 40 ° C. in 4—5 Stunden im Vacuum getrocknet worden, wobei sich allerdings schon starker Fäulnisgeruch sehr unangenehm bemerkbar machte. Es verlor dabei $^9/_{10}$ seines Gewichtes. Die Hunde fressen von diesem Präparate sehr gerne 2—300 g, während es unmöglich gewesen wäre, ihnen die entsprechende Menge von 2—3 kg rohen Fleisches auf einmal beizubringen. Das getrocknete Fleisch erwies sich in dieser Beziehung als noch verwendbarer, als das russische Fleischpulver, welches einerseits nur der 5fachen Menge rohen Fleisches entsprach und überdies beim Verrühren mit Milch wieder sehr voluminös wurde, während das getrocknete Fleisch in trockenem Zustande gefressen wurde. Leider konnte eine weitere Verfertigung dieses so nützlichen Präparates aus äusseren Gründen nicht mehr durchgeführt werden.

Ausser Fleisch wurde auch Fleischsuppe, wässeriger Fleischauszug sowie Blut und Blutserum verschiedener Thierarten in Anwendung gebracht.

Das Krankheitsbild der Fleischvergiftung.

Wie die Petersburger Autoren und Filippi, so haben auch wir beobachtet, dass bei Hunden mit Eck'scher Fistel nach Fleischgenuss Intoxicationserscheinungen schwerer und leichterer Art auftreten können.

Nach der klassischen Schilderung Pawlow's entwickeln sich dieselben, wenn sie in typischer Weise auftreten, in folgender Weise:

Nach vorübergehenden Erscheinungen von Schwäche und Mattigkeit kommt es zu Ausbrüchen psychischer Erregung, welche von einer gesteigerten Erregbarkeit der motorischen Sphäre begleitet sind, die in ihren geringen Graden in Zeichen von Unruhe, rastlosem Umherwandeln etc. besteht, aber auch bis zu klonischen, ja selbst tetanischen Krämpfen anwachsen kann (Excitationsstadium). Sowohl die psychischen, als auch die motorischen Symptome der Erregung können Erscheinungen von Depression begleiten, die sich in der psychischen Sphäre als comatöser Zustand, Bewusstseinstrübung, sowie als Störungen des Gesichtes, der Schmerzempfindung und des Muskelgefühls (Ataxie, Katalepsie) bemerkbar machen. In der motorischen Zone

entsprechen dieser Herabsetzung der Sinnesempfindungen mehr oder weniger entwickelte lähmungsartige Zustände, wie Nachschleifen der Hinterpfoten, Zusammenknicken derselben, Ausgleiten der Vorderpfoten etc.

Ebenso wie dem Excitationsstadium ein solches der Depression vorangeht, so folgt auch der Periode der Convulsionen wieder eine Phase von Coma und Schlafsucht, während welcher das Thier von Zeit zu Zeit in Zuckungen verfällt. (Comatöses Stadium.) Pawlow hebt in seinen weiteren Auseinandersetzungen ausdrücklich hervor, dass neben diesem typischen Verlaufe die Anfälle auch plötzlich und unerwartet in Erscheinung treten können, dass sich die ganze Serie der Erscheinungen nicht bis zu Ende entwickeln muss, sondern in einer beliebigen Periode stehen bleiben kann, dass zuweilen die Anfälle gleich mit den Symptomen des mittleren Stadiums, „den Zuckungen", beginnen und dass endlich die Krisen nur durch eine vorübergehende Schwäche, gefolgt von einem Zustande von Reizbarkeit, angedeutet sein können. Das Körpergewicht der Thiere zeigte ein sehr verschiedenes Verhalten, indem einige Hunde eine bis zum Tode andauernde progressive, 30—40 pCt. des ursprünglichen Gewichtes betragende Abnahme zeigten, während andere das Gewicht vor der Operation nicht nur wieder erreichten, sondern sogar überholten.

Diese Schilderung des Krankheitsbildes wird auch von Filippi im Allgemeinen als zutreffend bezeichnet. Er hebt jedoch hervor, dass die auftretenden Phänomene nicht immer der klassischen Schilderung der russischen Autoren entsprechen müssen, da manche Fälle sehr rapid in 10—20 Stunden unter schweren Krämpfen verlaufen, während es daneben solche giebt, bei denen als einziges Symptom eine allgemeine, unaufhaltsame Abmagerung erst in einigen Wochen den Tod herbeiführt. Den gewöhnlichen Gang der Vergiftung schildert Filippi so, dass nach Fleischfütterung die Hunde am 2. oder 3. Tage zu erbrechen beginnen und jede weitere Fleischnahrung verweigern. Wird diese trotzdem zwangsweise beigebracht, so wird zunächst das Erbrechen häufiger nnd dann entwickeln sich die übrigen Symptome. Die Aufeinanderfolge und die Dauer derselben zeigen jedoch in weiten Grenzen liegende Variationen.

Die weniger schematische Darstellung Filippi's entspricht auch nach unseren Beobachtungen dem Sachverhalt besser.

Filippi hat seinen Ausführungen leider keine Aufzeichnungen über die von ihm beobachteten Krankheitsbilder beigegeben und da auch die Anzahl der von den Petersburger Autoren publicirten ausführlichen Versuchsprotokolle eine sehr geringe und, wie es scheint, gerade auf typische Fälle beschränkte ist, erschien es zweckmässig, die von uns gemachten Beobachtungen einschliesslich der zugehörigen Sectionsbefunde anhangsweise mitzutheilen. Aus denselben ist zu entnehmen, dass von 18 nach Eck operirten Hunden 7 (I, II, IV, V, VI, XVIII und XXII), also wenig mehr als ein Drittel, durch Fleisch schwer vergiftet werden konnten, während die übrigen 11 Thiere gar keine, oder nur geringe Erscheinungen darboten.

Bei 3 Hunden sahen wir das Intoxicationsbild sich in der charakteristischen von Nencki und Pawlow geschilderten Form entwickeln (I, II, V).

Das Thier V weist indessen bereits einige erwähnenswerthe Besonderheiten auf. Wir beobachteten bei demselben schon im ersten Vergiftungsstadium sehr auffallende über den ganzen Körper verbreitete

blitzartige fasciculäre Zuckungen. Ohne dass eine Periode der Depression vorausginge, steigern sich diese Zuckungen oft ganz plötzlich zu einem Anfalle schwerer clonischer Krämpfe, die besonders die Extremitäten und die Kiefermusculatur betreffen. Die Amaurose und die Anaesthesie, Symptome, auf deren Auftreten die Petersburger Forscher wegen ihrer Beziehungen zu den Phänomenen der Carbaminsäure-Vergiftung grosses Gewicht legen, fehlen in diesem Falle gänzlich. Das Bewusstsein ist nur unmittelbar nach einem schweren länger dauernden Krampfanfalle kurze Zeit getrübt. Die ataktische Gangstörung tritt ebenfalls anfallsweise auf und wird durch das Gesicht wenigstens theilweise corrigirt. Der taumelnde Gang im dunklen Käfig wird ausserhalb desselben deutlich sicherer. Der Hund geht allen Hindernissen aus dem Wege. Während der Krampfperiode kommt es zu eigenartigen Laufbewegungen, wie wir übrigens auch im Falle No. VI und XVIII beobachtet haben. Besonders wichtig und erwähnenswerth erscheint uns der Umstand, dass auf eine einzige und verhältnissmässig sehr kleine Fleischmahlzeit — von 850 g wurden wenigstens die Hälfte in fast noch unverändertem Zustande erbrochen — eine Vergiftung von mehr als 4 tägiger Dauer folgt. Am 12. 10. wurde Fleisch gefüttert. Schon am selben Tage erfolgt Erbrechen. Am 13. 10. und 14. 10. ist das Krankheitsbild unverkennbar entwickelt. Am 15. 10. erscheint das Thier morgens allerdings normal, ganz jählings aber wird es wiederum von Krämpfen befallen. Wir halten diese Thatsache für sehr wichtig, denn hätten wir innerhalb der Zeit, während welcher der Hund normal erschien, neue Versuchsbedingungen eingeführt, z. B. ein Ammonsalz oder Glykokoll verabreicht, so wären wir gewiss zu dem Fehlschlusse des post hoc, ergo propter hoc verleitet worden. Denn es hätten sich im Anschlusse an den erfolgten Eingriff in acutester Weise Phänomene eingestellt, deren Aehnlichkeit mit denen der Fleischvergiftung unverkennbar gewesen wäre. Thatsächlich aber gehören die gehäuften Anfälle von Krämpfen am 15. 10. und 16. 10., die an diesem Tage den Tod herbeiführen, noch zu den Wirkungen des 4 Tage vorher genossenen Fleisches.

Dieses weit über die Dauer einer Verdauungsperiode sich ausdehnende Anhalten der Vergiftungssymptome kann auch, wie schon erwähnt worden ist, aus den Protokollen der Petersburger Autoren entnommen werden. In unseren Aufzeichnungen findet man noch andere Beispiele im Hund No. I (2 Tage), II (3 Tage). Besonders lehrreich ist diesbezüglich der Hund No. IV. Am 12. 8. hatte dieses Thier getrocknetes Pferdefleisch, einer Menge von 1000 g frischen Fleisches entsprechend, gefressen. Es waren darauf ganz deutliche Intoxicationserscheinungen von mittlerer Intensität aufgetreten, der Hund war wieder munter, zeigte aber mangelhaften Appetit und nahm an Körpergewicht ab. Am 18. und 19. 8. erhielt der Hund, um seine Fresslust etwas anzuregen, einige Bissen gekochten Fleisches neben seiner sonst fleischfreien, aus Reis, Milch und Brod bestehenden Nahrung. In den folgenden Tagen treten nun bei weiterer progredienter Abmagerung unverkennbare Phänomene der Fleischvergiftung auf. Sie erscheinen aber nicht in typischer Weise und Ausbildung, sondern treten schleichend und zögernd

auf den Plan, lassen sogar Remissionen erkennen und steigern sich, ohne dass überhaupt Excitationserscheinungen aufgetreten wären, erst am 6. Tage nach dem letzten Fleischgenuss zu einem schweren, am 7. Tage mit dem Tode abschliessenden Krankheitsbilde. Wir sind durchaus nicht sicher, dass die geringe am 18. und 19. 8. gegebene Fleischmenge und nicht vielmehr die grössere am 12. 8. eingeführte Portion das eigentliche, die Vergiftung auslösende Moment gewesen ist. Wie dem aber auch sein mag, so fordert dieses Beispiel zur Vorsicht auf, dass nicht noch während des Bestehens krankhafter Veränderungen ein neuer Versuch vorgenommen werde, damit nicht zwischen diesen und den noch im weiteren Verlaufe ablaufenden Erscheinungen ein Causalnexus statuirt werde, der thatsächlich nicht besteht. Ja es erscheint, um Irrthümer sicher zu vermeiden, sogar nothwendig, zwischen 2 Versuchen eine etwas längere Beobachtungsfrist einzuschalten. Auch bei Hund No. IV wurde im Ablaufe einer tödtlichen Fleischvergiftung eine, wenn auch nur kurze, Periode beobachtet, während welcher das Befinden scheinbar normal war. Etwas Aehnliches sahen wir in dem unter No. VI protokollirten Falle. Ein grosser Fleischerhund wurde durch Einführung von defibrinirtem Pferdeblut und Pferdeserum vergiftet. Das Intoxicationsbild zeigt in seinem Verlaufe eine Reihe besonderer Züge, das am meisten hervorstechende Merkmal derselben besteht in gehäuften Krampfanfällen, die sich durch 3 Tage wiederholen. Am 4. Tage nach dem Auftreten der ersten Vergiftungssymptome scheint der Hund früh ganz normal, hat gar keine Gangstörungen und bekundet grosse Fresslust, gewöhnlich ein Zeichen dafür, dass die Vergiftung abgeklungen ist. Trotzdem tritt plötzlich ein typischer Anfall ein, der diesmal den endgültigen Abschluss der ersten Intoxicationsperiode bedeutet. Eine zweite Vergiftung von 3tägiger Dauer wird durch Fleischfütterung provocirt und führt zum Tode. Auch hier zeigt sich, was schon Pawlow hervorgehoben hat, dass die einzelnen Anfälle auch plötzlich und unerwartet in Erscheinung treten, dass sie zuweilen gleich mit Zuckungen beginnen und in einer beliebigen Periode ihrer Entwicklung stehen bleiben können.

Keines der im Falle IV, V, VI oder XVIII aufgezeichneten Krankheitsbilder widerspricht dem von den Petersburger Gelehrten entworfenen Schema, und doch hat jedes derselben seine Varianten, die bald die Periode der Prodrome, bald die Klimax, bald das Endstadium betreffen.

Einen Fall von Katalepsie haben wir ebenso wenig wie Pawlow oder Filippi beobachtet. Dort, wo wir das Liegen in unnatürlichen Stellungen verzeichnet finden, handelt es sich meist um schwere Bewusststörungen oder um stärker ausgesprochene Paresen, die gewöhnlich die hinteren Extremitäten betreffen. Ebenso ist das sehr häufig beobachtete Symptom, dass es bei erhaltenem Bewusstsein und ungestörter Motilität gelingt, die Extremitäten zu überkreuzen oder so abzuknicken, dass die Dorsalseite der Vorder- oder Hinterpfoten zur Standfläche wird, nicht Ausdruck eines als Katalepsie zu bezeichnenden Zustandes, sondern kann vielmehr auf die dann stets vorhandenen Sensibilitätsstörungen zurückgeführt werden. Aehnliche, in gleicher Weise zu deutende Er-

scheinungen sieht man nicht selten auch bei anderen Eingriffen, so nach Entfernung der Schilddrüse oder der Epithelkörper.

Pawlow hat bereits angeführt, dass es neben Fällen von schwerer Intoxication auch ganz leicht verlaufende giebt, indem er darauf hinwies, dass die Krisen mitunter nur durch einen Zustand von Schwäche und Reizbarkeit angedeutet sein können.

Wir hatten nun auch Fälle, in welchen auch diese Erscheinungen fehlten und bei denen wir als einziges Symptom Erbrechen beobachteten (XI, XII, XIX). Dasselbe stellte sich meist 5—7 Stunden nach der Fütterung von Fleisch oder Fleischpulver ein, häufig noch später im Verlaufe der Nacht oder erst am folgenden Tage.

Wird trotz des Erbrechens die Fleischfütterung weiter, eventuell zwangsweise fortgesetzt, dann tritt dasselbe häufig früher und selbst unmittelbar nach der Fütterung ein.

Sehr promptes und frühzeitiges, etwa schon nach 2—3 Stunden, erfolgendes Erbrechen, scheint ein Zeichen ziemlich hoher Empfänglichkeit zu sein. Das Erbrechen nach Fleischgenuss ist an sich schon ein Symptom der eingetretenen Vergiftung, wenn es auch die weitere Entwicklung derselben durch Entfernung der schädlichen Ingesta bis zu einem gewissen Grade zu hemmen vermag.

Mit grösserer Reserve ist die Bedeutung desselben zu beurtheilen, wenn es sich nach Einführung von Blut in den Magen einstellt. Wir haben zur Controle eine grössere Anzahl normaler Hunde mit defibrinirtem Blute sowie mit Blutserum gefüttert, und dabei die Erfahrung gemacht, dass namentlich das Blut, seltener das Serum heftiges Erbrechen verursachen kann. Dasselbe trat gewöhnlich 2—3 Stunden nach der stets mittelst Schlundsonde vorgenommenen Application auf und wiederholte sich häufig noch mehrmals im Laufe des Tages. Wurde die Darreichung des Blutes mehrere Tage hindurch fortgesetzt, so erfolgte das Erbrechen rascher und war ergiebiger. Die Thiere liessen eine gewisse Mattigkeit erkennen und erfuhren Gewichtseinbussen. Deshalb kann man bei mit Blut gefütterten Venenfistelhunden eine Intoxication erst dann mit Sicherheit annehmen, wenn zu diesen Erscheinungen noch andere nur der Fleischvergiftung eigenthümliche hinzutreten.

Es ist schon Filippi aufgefallen, dass die Fleischfütterung gewöhnlich nicht sofort, sondern später, manchmal erst nach 2—3 Tagen, die ersten Phänomene der Intoxication erzeugt. Auch in unserem Versuche zeigt sich ein bald kürzeres, bald längeres Incubationsstadium.

Die Dauer desselben ist aus unserem Materiale deshalb nicht leicht zu ersehen, weil wir gewöhnlich mit der Fütterung von Fleisch weiter fortfuhren, wenn nicht bis zum nächsten Tage deutliche Erscheinungen aufgetreten waren. Sicher mehr als 24 Stunden beträgt die Periode der noch latenten Giftwirkung in No. II und No. VI, relativ sehr kurz ist sie in No. V, wo schon nach $^3/_4$ Stunden bezw. 5 Stunden Erbrechen erfolgt.

In zwei Fällen (No. I und II) haben wir beobachtet, dass Hunde, welche anfangs schwere Anfälle erlitten hatten, später auf keine Weise

mehr vergiftet werden konnten, auch wenn man in forcirter Weise durch viele Tage hindurch Fleisch und Fleischpulver verfütterte. Der Hund No. 1, welcher 13 Tage nach der Operation in Folge des Genusses von 550 g rohen Pferdefleisches eine lange anhaltende Vergiftung gezeigt hatte, konnte 5 Wochen später, ohne die geringsten Störungen zu zeigen, täglich bis zu einem Kilo Fleisch vertilgen.

Im Versuch II wurde ein Bulldogg, nachdem er 3 Tage hindurch je 1000 g Pferdefleisch gefressen hatte, von schwerer Vergiftung betroffen, acht Tage nach diesem Anfall frass er in 2 Tagen die gleiche Menge, erbrach diesmal davon nichts und zeigte trotzdem viel weniger intensiv entwickelte Symptome, nach weiteren 8 Tagen aber hat derselbe Hund die enorme Quantität von 4 kg Fleisch in getrocknetem Zustande ohne jegliche Folgen auf einmal verschlungen.

Bei einer relativ sehr grossen Anzahl von Thieren haben wir ebenso wie Filippi selbst nach langandauernder Darreichung rohen Fleisches nur eine sehr geringe und bald vorübergehende Intoxication hervorrufen können, ja, einzelne Hunde erwiesen sich gegen die Fleischvergiftung vollkommen immun.

Als vollständig refractär kann der Hund No. III bezeichnet werden. Er wurde durch längere Zeit mit grossen Mengen von rohem Fleisch gefüttert und zeigte nie das geringste Zeichen von Krankheit. Bei dem Thiere No. X, das ebenfalls gar keine Vergiftungssymptome aufwies, war, worauf wir noch zurückkommen werden, möglicher Weise die Operation mangelhaft. Der Bulldogg XVII, der nur auf Blut erbrach, gehört vielleicht ebenfalls zu den ganz unempfindlichen Thieren; denselben steht der Dachsbastard No. XIX jedenfalls auch sehr nahe. Die übrigen Thiere erlitten zwar keine grösseren Störungen, reagirten aber doch bald allein durch Erbrechen, bald durch Erbrechen und folgende Mattigkeit, eventuell auch durch gerade noch bemerkbare Veränderungen des Charakters oder durch Andeutungen von Gangstörungen.

Nun wäre uns die grosse Anzahl von wenig oder gar nicht empfänglichen Thieren nicht aufgefallen, wenn uns die anatomische Untersuchung in diesen Fällen ein mangelhaftes Functioniren der Fistel oder das Bestehen von Collateralen ergeben hätte. Dies traf aber, wie wir noch ausführen werden, nur in einzelnen Fällen zu.

Eine grössere Anzahl refractärer Thiere haben nun auch Nencki und Pawlow beobachtet.

Letzterer hatte die Freundlichkeit, uns brieflich mitzutheilen, dass auch von den in Petersburg operirten Hunden mehr als die Hälfte von schwerer Intoxication frei bleibt; über die anatomischen Befunde bei diesen Thieren haben wir leider keine Auskunft erhalten.

Mit Rücksicht auf diese von uns beobachtete und auch von Pawlow zugegebene Thatsache erscheint der Satz: „Hunde, bei welchen das Blut des Verdauungskanals in Folge der Eck'schen Operation direct in die Hohlvene geht, ohne die Leber zu passiren, können kein Fleisch vertragen, ohne ernste Störungen des Nervensystems, die oft den Tod zur Folge haben, zu erleiden", gewiss zu scharf gefasst. Die Behauptung Filippi's, dass das Auftreten der Intoxication von der Jahreszeit insofern

abhängig sei, als der Winter dasselbe begünstigt, können wir nicht bestätigen. Die Fälle schwerer Vergiftung, die wir beobachtet haben, vertheilen sich ziemlich gleichmässig auf alle Jahreszeiten, und die refractären Thiere waren im Winter nicht seltener als in den warmen Monaten.

Es scheinen aber ausser der klassischen Fleischvergiftung und ihren Varianten bei Eck'schen Hunden auch noch andere Autointoxicationen vorzukommen.

Wenn man Hunden in forcirter Weise solche Mengen von Fleisch durch längere Zeit beibringt, dass sie von dem Verdauungsapparate nicht mehr bewältigt werden können, so treten nämlich ebenfalls Krankheitserscheinungen auf, die allem Anscheine nach von einer Autointoxication durch die in Zersetzung übergehenden Speisereste verursacht sein dürften. Dieselben bestehen in Erbrechen und einem Zustande von Schwäche und Mattigkeit, also Symptomen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit den Erscheinungen schwacher Fleischvergiftung aufweisen. So sehen wir im Fall XIX bei einem Hunde von 8,7 kg nach einer 3tägigen zwangsweisen Fütterung von je 1000 g rohen Pferdefleisches am 3. Tage das matte Thier erbrechen und im Erbrochenen findet sich neben frischem Fleische auch solches, das in aashaft stinkender Zersetzung begriffen ist. Unter ähnlichen Umständen haben wir auch bei dem Hund No. VI, der allerdings ein Anfangsgewicht von mehr als 24 kg besass, nachdem 2 Tage hindurch je 1000 g und am 3. Tage 1500 g Fleisch von demselben gefressen worden waren, aashaften foetor ex ore constatirt. Das betreffende Thier erlitt gleichzeitig eine schwere, zum Tode führende Intoxication, und wir können den Verdacht nicht unterdrücken, dass dieselbe wenigstens zum Theile von der Aufnahme giftiger, durch abnorme Zersetzungen entstandener Stoffe abhängig gewesen sei. Dass bei Venenfistelhunden die Verdauung von Fleisch überhaupt wesentlich verlangsamt erfolgt, scheint uns daraus hervorzugehen, dass wir sehr häufig grössere Mengen noch unverdauten Fleisches im Erbrochenen vorfanden, auch dann, wenn das Erbrechen sich erst relativ spät, 12—24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, einstellte und die Menge des verfütterten Fleisches keine allzugrosse gewesen war. Doch könnte diese retardirte Verdauungsthätigkeit ebenso gut Folge der bereits eingetretenen Vergiftung sein, ja es wäre sogar denkbar, dass sie in einem ursächlichen Zusammenhange mit den geänderten Circulationsverhältnissen oder mit den durch die Eck'sche Operation sonst verbundenen Schädlichkeiten (Verletzung von Nerven, Quetschung des Pankreas etc.) stünde.

Dass das erbrochene Fleisch, selbst wenn es 12 Stunden im Magen gewesen war, ein kaum verändertes Aussehen bieten und offenbar grossentheils unverdaut sein kann, ist schon den Petersburgern aufgefallen und Pawlow hat den einen von uns (Rothberger) auf diese Beobachtung besonders aufmerksam gemacht.

Als ein häufiges Ereignis nach der Eck'schen Operation bezeichnet Pawlow das Aufgehen der Wundränder „l'écartement des lèvres de la plaie". Er sieht darin ein specifisches Phänomen, das wahrscheinlich hervorgerufen sei durch eine Herabsetzung der vitalen Kraft des Gewebes in Folge einer ähnlichen Vergiftung, wie sie Minkowski nach Exstirpation

des Pankreas beschreibt. Pawlow erblickt auch darin einen Beweis „für die Richtigkeit der gegebenen Erklärung des Symptomenbildes bei Eck'schen Hunden".

Dass jedoch die Heilung der Bauchdeckenwunde auch nach der Eck-schen Operation nur von der chirurgischen Versorgung derselben abhängig ist und nicht etwa durch eine latente Vergiftung gestört wird, illustrirt sehr deutlich der Fall XIV, nebenbei erwähnt der einzige, bei dem wir ein Aufgehen der Bauchwunde mit folgendem Eingeweideprolaps zu beklagen hatten. Während nämlich bei diesem Hunde die Laparotomiewunde vereiterte, vernarbte ein zweiter ebenso grosser Hautschnitt per primam; dem betreffenden Thier war ein faustgrosses Sarkom des Hodens gleichzeitig mit der Anlegung der Venenfistel exstirpirt worden. Unsere übrigen Wundheilungsresultate waren ganz normale.

Zusammenfassend glauben wir bei Hunden mit Eck'scher Fistel nach ihrer Empfindlichkeit gegen Fleisch folgende Gruppen unterscheiden zu können:

I. Absolut refractäre Thiere; diese können auch bei zwangsweiser Fütterung mit Fleisch nicht krank gemacht werden.

II. Empfängliche Thiere.

1. Fleisch wird am ersten Tage gierig gefressen, am nächsten Tage refusirt. Krankheitserscheinungen treten dabei nicht auf.

2. Nach ein- oder mehrmaligem Fleischgenusse tritt Erbrechen auf, ferner Mattigkeit und manchmal andeutungsweise Gangstörungen.

3. Es kommt zu schwerer Vergiftung, dieselbe kann in verschiedenen Formen auftreten:

a) typisches Bild (Petersburger Schema),
b) atypischer Verlauf (einzelne Symptome des typischen Bildes fehlen, andere beherrschen das Krankheitsbild; protrahirter Verlauf mit eingeschalteten normalen Perioden etc.).

Die Abhängigkeit der Vergiftungserscheinungen bei Venenfistelhunden von der Art der Nahrung.

Nencki und Pawlow wiesen bekanntlich darauf hin, dass man die Krankheitserscheinungen willkürlich durch Fleischfütterung hervorrufen könne und erblickten ursprünglich in dem hohen Stickstoffgehalte des Fleisches das eigentlich schädliche Moment. Dieser Meinung ist zunächst Filippi entgegengetreten; auch dieser Forscher konnte die Abhängigkeit der Vergiftung von der vorzugsweisen Ernährung durch rohes Fleisch feststellen, fügte aber hinzu, dass dieser Zusammenhang nicht für alle Fälle Geltung besitze. Bei manchen Hunden kam es nach Filippi während gemischter Diät zur Intoxication, bei einem anderen nach fast ausschliesslicher Ernährung mit Kohlehydraten, ja, ein Hund verendete unter charakteristischen Erscheinungen schon einen Tag nach der Operation, nachdem er 48 Stunden vor dieser keinerlei Futter erhalten hatte. Wir haben keinen Grund, an diesen Angaben zu zweifeln, da sich Filippi auch sonst als guter Beobachter bewährt. Dass die durch Fleisch erzeugte Vergiftung von dem Reichthum dieser Nahrung an Stickstoff unabhängig sei, geht nach Filippi daraus hervor, dass dieselben Thiere

bei sehr stickstoffreichem, aus trockenem Mehl von Cerealien bestehendem Futter keinerlei Störung erlitten. Filippi theilt endlich die sehr interessante, leider nicht durch Versuchsprotokolle belegte Beobachtung mit, dass ausgewässertes Fleisch für Venenfistelhunde überhaupt ungiftig sei, dass hingegen aus dem Fleische bereitete wässerige Auszüge die charakteristische Intoxication hervorbrächten.

Unsere eigenen Erfahrungen bestätigen zunächst ebenfalls die vorwiegende Giftigkeit der Fleischnahrung. Wir verfütterten Fleisch vom Pferd Rind, Hund und Huhn, roh und gekocht, getrocknetes Fleisch und aus Petersburg bezogenes Fleischpulver; in einzelnen Fällen haben wir ausgelaugtes Fleisch und Fleischsuppe, endlich auch den unter dem Namen „Puro“ vertriebenen Fleischsaft verabreicht. Mit Ausnahme des letzten Präparates, dass sich selbst bei empfindlichen Thieren als ganz unwirksam erwies, haben sich alle anderen Arten von Fleisch als fähig erwiesen, die Intoxication zu erzeugen. Mitunter haben schon auffallend geringe Mengen hingereicht, um deutlich die charakteristischen Erscheinungen hervorzurufen, z. B. bei Hund I, wo schon nach einer ganz kleinen und deshalb nicht gewogenen Portion von Hühnerfleisch unverkennbare Symptome beobachtet wurden, oder bei Hund IV, während in anderen Versuchen grosse Fleischquantitäten durch längere Zeit verabreicht werden mussten. Es ist gewiss von Interesse und für die Auffassung des Zustandekommens der Fleischvergiftung wichtig, dass auch Salaskin (Z. f. phys. Chem. Bd. 25 p. 474 Vers. 3) berichtet, dass die Empfindlichkeit eines nach Eck-Pawlow operirten Hundes gegen Fleisch so gross war, dass schon durch verhältnissmässig kleine Fleischstücke charakteristische Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden konnten.

Von dem Gedankengange geleitet, dass die Vergiftungserscheinungen bei den Eck'schen Hunden vielleicht dadurch herbeigeführt werden, dass nach Genuss von Fleisch einer anderen Species artfremdes Eiweiss als solches mit Umgehung der Leber in die Blutbahn gelange — wie es ja nach den Untersuchungen von Ascoli etc. angenommen werden konnte — haben wir auch Hundefleisch bezw. Hundeblut verfüttert. Als wir aber darnach bei dem ziemlich refractären Thiere IX, wenn auch nur wenig ausgeprägte Störungen beobachteten, haben wir die weitere Verfolgung dieser Idee aufgegeben.

Gekochtes Fleisch war bei Hund I und IV, ausgelaugtes, nach der Angabe von Filippi bereitetes, entgegen den Beobachtungen dieses Autors bei Hund I, Fleischsuppe ebenfalls bei Hund I wirksam.

Nicht nur durch Verfütterung von Fleisch und verschiedenen Fleischpräparaten, sondern auch durch Einführung von defibrinirtem Blut und Blutserum in den Magen von Venenfistelhunden gelang es uns, selbst schwere Intoxicationen auszulösen. Dabei konnten wir uns des Eindruckes nicht erwehren, dass das Blut giftiger wirkte als das Serum, was ja mit den Angaben über das Verhalten normaler Thiere übereinstimmt.

Als Beleg für die wichtige Thatsache der Giftigkeit des Blutes verweisen wir auf Fleischerhund VI, der nach dem Genusse von zwei Litern Pferdeblut und Pferdeserum, die im Laufe von 2 Tagen beigebracht, aber zum grössten Theile wieder erbrochen wurden, an tage-

langen Anfällen litt. Weniger charakteristisch, aber doch noch deutlich ist die Erkrankung der Hunde VII und XVIII nach Hunde- bezw. nach Pferdeblut. Im letzteren Falle wurde Pferdeserum vertragen.

Bei Fütterung mit Reis, Brot, Milch und diversen von Fleisch freien Küchenabfällen sahen wir in keinem Falle eine ausgesprochene Vergiftung eintreten. Für die Exaktheit der von Filippi mitgetheilten Daten spricht jedoch eine von Salaskin (Z. f. phys. Chem. Bd. 25 p. 464) mitgetheilte Erfahrung. Ein Hund, welcher nach normalem Verlaufe der Nachoperationsperiode täglich 450 g Brot und 900 cm³ Milch erhielt, zeigte nach der Entnahme einer Blutprobe, die ersten Vergiftungserscheinungen, wie sie bei den Eck'schen Hunden hervortreten. „Der sich selbst überlassene Hund befand sich in steter Bewegung, hörte auf das Rufen nur wenig, der Gang war ataktisch.“ Der Hund blieb sodann normal und erhielt, wie ausdrücklich notirt ist, erst 12 Tage später zum ersten Male Fleisch. Im Anschlusse an diesen scheint Salaskin noch einen zweiten analogen Fall beobachtet zu haben. Er berichtet im Versuche II, dass ein Hund von 13,35 kg am 15. 5. operirt wurde und seit dem 18. 5. täglich 800 ccm Milch und 200 g Brot bekam. Am 28. 5. ist dann, ohne Angabe darüber, dass Fleisch verfüttert worden wäre, das Auftreten der ersten Vergiftungssymptome, wie sie bei Eck'schen Hunden beobachtet werden, verzeichnet. Derselbe Hund reagirte später auch auf den Genuss von Eiern mit ziemlich deutlichen Störungen.

Wir sehen also, dass die charakteristische Intoxication von Hunden mit Eck'scher Fistel zwar in erster Linie, aber nicht ausschliesslich von Fleischgenuss abhängig ist. Auch Blut und Blutserum, gemischte Diät, Kohlehydrate, Milch und Brod, sowie endlich Eier können unter Umständen die typische Vergiftung auslösen. Demgegenüber giebt es aber auch Thiere, welche auf gar keine Weise krank gemacht werden können. Ob diese Unempfindlichkeit in anatomischen Verhältnissen oder in einer mangelhaften Operation ihre Begründung hat, sei im Folgenden erörtert.

Die Abhängigkeit des Auftretens der Fleischvergiftung von der Vollständigkeit der Ausschaltung der Leber aus dem Darmkreislaufe.

Pawlow hat die Thatsache, dass ursprünglich typisch reagirende Hunde sich nachträglich an Fleisch gewöhnen, oder dass eine Fleischvergiftung nur andeutungsweise oder gar nicht ausgelöst werden konnte, damit erklärt, dass durch die Entwickelung eines Collateralkreislaufes die Ausschaltung der Leber aus der Pfortadercirculation vereitelt worden ist.

Für die Zuführung des Darmvenenblutes zur Leber nimmt Pawlow ausser den schon von Schiff bezeichneten, im Lig. hepato-gastroduodenale gelegenen Gefässverbindungen auch die zufälligen durch die Operation entstandenen Verwachsungen der Leber mit verschiedenen Theilen der Intestina, des Mesenteriums und des Netzes in Anspruch. Dieselben fehlten allerdings auch bei für Fleisch empfindlichen Thieren nicht. Die Ursache, warum diese Bahnen nur das eine Mal zur Ent-

wickelung eines Collateralkreislaufes führen, sieht Pawlow in der verschiedenen Weite der Communication zwischen Pfortader und Hohlvene. Bei den Hunden, die sich von der Eck'schen Operation vollständig erholten, war die Oeffnung sehr eng, so dass man kaum ein Glasstäbchen von 3—4 mm Durchmesser einführen konnte, bei Hunden dagegen, welche an der Vergiftung zu Grunde gingen, konnte man mit Leichtigkeit den kleinen Finger in die Fistel stecken. Daraus schliesst Pawlow, dass in den Fällen, wo die Fistelöffnung sich verengert hatte, der erhöhte Druck in der Pfortader zur Entwickelung eines Collateralkreislaufes geführt habe.

Durch Injection von Gelatine und Berlinerblau in die Pfortader konnte nämlich Pawlow nachweisen, dass bei den Thieren, auf welche das Fleisch keine schädliche Wirkung mehr ausübte, die Leber sich leicht durch die Pfortader injiciren liess, während im Gegentheil bei Thieren, welche das typische Vergiftungsbild gezeigt hatten und den Anfällen erlegen waren, die Leber keine oder nur sehr wenig Farbflüssigkeit enthielt. Filippi widersprach bereits der Annahme, dass seine in so vielen Punkten abweichenden Resultate auf ähnliche Verhältnisse zurückzuführen seien, mit der stricten Angabe, dass er nur diejenigen Versuche zu seinen Schlussfolgerungen verwerthet habe, bei denen durch die Autopsie ein tadelloses Gelingen der Operation und das Fehlen collateraler Verbindungen constatirt werden konnte.

Wir haben deshalb ein besonderes Gewicht darauf gelegt, uns womöglich in jedem einzelnen Falle von dem Fehlen oder Vorhandensein von Gefässverbindungen zwischen Darm und Leber, von der Ausdehnung und Festigkeit vorhandener Adhäsionen, sowie von der Grösse der Fistel zu überzeugen. Dies geschah durch die Injection der Gefässe mit einer erstarrenden Masse. Die betreffenden Präparate wurden von Herrn Dr. Helly, Assistenten am anatomischen Institute, angefertigt, der dabei stets in folgender Weise verfuhr:

Nach Durchtrennung der Bauchdecken und schonender Ablösung das Operationsfeld etwa verdeckender Verwachsungen der benachbarten Organe verschloss man zunächst die untere Hohlvene durch eine starke Ligatur knapp vor ihrem Durchtritte durch die Leber. Ebenso wurden die Venae renales und suprarenales, sowie alle übrigen in die Cava inferior eintretenden sichtbaren Gefässe unterbunden. Jejunum, Ileum und Colon wurden en masse ligirt und abgetragen, da sie nur an ihrem mesenterialen Stiele hängend, keine collateralen Verbindungen mit der Leber bewerkstelligen konnten. Sodann wurde die Hohlvene unterhalb der Fistel geöffnet und der Inhalt der Fistel, sowie der grösseren Gefässe sorgfältig ausgestrichen. Erst dann wurde die Injectionsspritze eingebunden. Dieselbe war mit rother Teichmann'scher Masse so gefüllt, dass sich unten dickere, oben dünnflüssigere Masse befand. Die Letztere wurde infolgedessen am weitesten in die feinen Gefässe vorgeschoben und konnte diese vollständig injiciren, während die nachfolgende dicke Masse die Fistel anfüllte. Der Injectionsdruck war anfangs gering und wurde später, wenn sich die Fistel als leicht durchgängig erwiesen hatte, ziemlich hoch gesteigert. Auf diese Weise gelang es leicht, von der V. pancreatico - duodenalis und lienalis aus die Venen des Magens, der Milz, des Pankreas, sowie die des Dünndarms mit rother Masse zu füllen. Schliesslich gelangte dieselbe auch in haardünne, mit freiem Auge oft trotz sorgfältiger Beobachtung nicht wahrnehmbare Aestchen.

Solche fanden sich ausnahmslos im Lig. hepato-gastro-duoden. und verliefen längs des Ductus cysticus zur Gallenblase und zu dem angrenzenden Leberparenchym.

Um über die Bedeutung der capillaren, namentlich durch die Adhäsionen vermittelten Gefässverbindungen Aufschluss zu gewinnen, wurde in einzelnen Fällen der Teichmann'schen Masse dünnflüssige mit Berlinerblau gefärbte Gelatine vorangeschickt.

Am Schlusse der Injection war der Druck so hoch, dass sich die grösseren Gefässe steinhart anfühlten. Dieser Umstand ist wichtig, weil anzunehmen ist, dass die so injicirten Venen weiter sein mussten, als bei einem selbst pathologisch gesteigerten Drucke im Portalgebiete.

Nach Vollendung der Injection wurden die Präparate in Formol oder Alkohol aufbewahrt, nach Erstarrung der Masse sorgfältig präparirt, die V. portae an der der Fistel gegenüberliegenden Seite geöffnet und die Weite der Communication mit der V. cava gemessen. Auch hier ist daran zu erinnern, dass die Gefässe durch den hohen Druck stark gedehnt waren, dass deshalb die Fistel namentlich in ihrem Breitendurchmesser grösser erscheinen dürfte, als sie im Leben war.

Einen Theil der so gewonnenen Präparate haben wir auf dem VI. Physiologen-Congresse in Brüssel und in der morphologisch-physiologischen Gesellschaft in Wien demonstrirt.

Aus unseren den einzelnen Versuchsprotokollen beigegebenen Befunden ergiebt sich Folgendes:

Eine vollständige Ausschaltung der Leber aus dem Darmkreislaufe, so dass keinerlei Gefässverbindungen im Lig. hep.-gastro-duod. und keinerlei Verwachsungen mit dem Darme, dem Mesenterium oder mit dem Netze nachweisbar sind, gehört zu den Ausnahmen. Dem in Wirklichkeit wohl unerreichbaren Ideale einer absoluten Ausschaltnng der Leber kommen die Hunde XI, XIX u. XXII noch am nächsten. Von diesen konnte aber auch nur der letzte durch Fleisch schwerer vergiftet werden.

Abgesehen von den kleinen Venen der Gallenblase, vermissten wir die im Magen-Duodenalbande zur Leber verlaufenden Venenstämmchen bei der Section nur noch in 3 anderen Fällen (IV, V, XVIII), die alle die schwersten zum Tode führenden Vergiftungserscheinungen zeigten.

Dort wo noch andere Gefässästchen jenseits der Fistel injicirt wurden, handelte es sich häufig um ganz kleine, kaum 0,5—1 mm im Durchmesser haltende Gefässreiser, die nur ein beschränktes Vertheilungsgebiet in der Leber hatten, so dass durch dieselben fast immer nur der eine oder andere Lappen an umschriebenen Stellen, daher nur in sehr unvollkommener Weise Injectionsmasse enthielt. Hierher gehören die Beobachtungen I, II, III u. XII.

Eine stärkere Entwickelung von Collateralen wurde 4mal (VI, IX, XVII, XXI) beobachtet. Fall VI betrifft einen Hund mit tödtlicher Fleischintoxication, während bei den übrigen Thieren die Vergiftung nur angedeutet war oder ganz fehlte. Bei der Injection des Hundes VI füllten sich zahlreiche, theils kleinere, theils grössere Gefässe des Lig. hep.-gastro-duodenale vom Durchmesser bis zu $1\frac{1}{2}$ mm; sie führten wenigstens theilweise sicher in die Leber, deren Parenchym stellenweise die Masse in fein geäderter Vertheilung aufwies. Sehr unvollkommen war die Ausschaltung der Leber in Fall IX, wo über der Ligaturstelle ein Gefäss vom Caliber der V. pancreatico-duodenalis in die Porta ein-



mündete; beim Hunde XVII zogen einige starke Gefässe (2 mm) von der V. gastrica dextra zur Leber, und im Versuche XXI füllte sich im Lig. hepato-duod. ein ziemlich starker Venenplexus, der Gefässe in die Leber entsandte, welche auch deutlich injicirt wurde.

In 2 Experimenten trat, wenigstens bei der Injection, Masse durch die Ligaturstelle hindurch. Wir müssen deshalb die beiden Fälle (VII u. X) als solche bezeichnen, bei denen die Versuchsbedingungen nicht genügend erfüllt worden waren. Gleichwohl möchten wir darauf hinweisen, dass namentlich bei Hund X die Masse erst bei einem so hohen Drucke durch die Ligatur in die Porta eintrat, wie er intra vitam auch nicht annähernd bestehen kann. Die an der Ligaturstelle offen gebliebene oder durch die Injection wegsam gewordene Lücke hatte in beiden Fällen einen Durchmesser von höchstens 2 mm. Hund VII zeigte leichte, Hund X fast gar keine Symptome.

Eine besondere Besprechung verlangen die Adhäsionen des Darmes, des Mesenteriums und des Netzes an der Leber, weil Pawlow denselben eine grosse Rolle bei der Entwickelung des Collateralkreislaufes zuschreibt. Es liegt in der Natur der Sache, dass wir solche mehr oder weniger ausgedehnten Verwachsungen fast in keinem Falle vermissen. Die mannigfachen Manipulationen bei der Operation bedingen in den meisten Fällen, auch bei schonendstem Vorgehen, eine Reihe geringfügiger Oberflächenläsionen der Leber, die dann sehr leicht zur Anlöthung der ebenfalls dem Operationstrauma stark ausgesetzten Duodenalschlinge, sowie ihres Mesenteriums oder des Netzes führen. Daher zeigt auch der Kopf des Pankreas bei seiner unmittelbaren Nähe zum Operationsterrain sehr häufig Verwachsungen mit der Fistel, ist aber nur ausnahmsweise an der Leber adhärent. Fast gar keine Adhäsionen an der Leber finden wir in Fall I, XI u. XIX: bei I nur an der Porta hepatis leicht lösbare Verklebungen, bei XI eine geringe Adhäsion des Duodenums in der Fistelgegend und bei XIX ganz zarte Anlöthungen des Netzes an einen Leberlappen. Von diesen 3 Hunden hat nur I nach der Operation kein Fleisch vertragen, dann aber keine Erscheinungen gezeigt, die beiden anderen erwiesen sich von vornherein als wenig bezw. gar nicht empfindlich.

Leicht trennbare und nur geringfügige Verwachsungen waren bei VII, X, XII, XVII u. XXII vorhanden, indem in allen diesen Fällen das Duodenum, bei X auch das Mesenterium und das Pankreas mit der Leber an einzelnen Stellen lose zusammenhing. Nur der Hund XXII zeigte erheblichere Vergiftungssymptome.

Viel ausgedehntere und festere Verwachsungen sind in folgenden Fällen verzeichnet: Versuch II, III, IV, V, VI, VIII, IX u. XVIII. Davon betreffen IV, V, VI u. XVIII Thiere mit letaler Vergiftung. Die Verwachsungen sind in einzelnen Fällen so fest, dass sie sich nicht ohne Verletzung der Leberoberfläche lösen lassen.

Mit Rücksicht auf die Bedeutung, welche Pawlow diesen Adhäsionen für die Ueberleitung des Darmvenenblutes in die Leber beimisst, haben wir in jedem dieser Fälle aufmerksam untersucht, ob sich in ihnen Gefässverbindungen nachweisen lassen. Es ist uns nie, auch nicht bei Injection mit Teichmann'scher Masse, gelungen, solche zu entdecken; trotzdem

es ferner gewöhnlich nöthig war, die Verwachsungen abzupräpariren, um die Fistel für die Injection zugänglich zu machen, die diversen Ligaturen etc. anzulegen, so trat doch nie während der Injection aus den Abtrennungsflächen Masse aus. Wir können deshalb mit Sicherheit die Anwesenheit irgendwie erheblicherer Gefässanastomosen in diesen Adhäsionen ausschliessen; bei der Feinheit der Masse konnte es sich höchstens um fast capillare Communicationen handeln. Dieselben wurden in 2 Fällen (III u. XXII) durch Injection mit Berlinerblau-Gelatine dargestellt, wobei sich ergab, dass nur die angrenzenden Randpartien der Leber gefärbt wurden.

Endlich wurde auch fast in jedem Falle die Grösse der Venenfistel bestimmt. Wir haben dieselbe zwar stets so gross als möglich angelegt. Da sich aber die Fistel nach den Erfahrungen der Petersburger Schule in vielen Fällen nachträglich verkleinert, so musste das Endresultat bestimmt werden. Wir verfuhren dabei so, dass nach Erhärtung und Ausräumung der Injectionsmasse mit einem Zirkel die grösste Länge und die grösste Breite der Oeffnung gemessen wurden:

Die grössten Fisteln wiesen auf:

No. VII.	Länge 19	Breite $16^1/_2$ mm	No. XII.	Länge $15^1/_2$	Breite 13 mm
„ XXII.	„ 19	„ 14 „	„ XIX.	„ 15	„ 10 „

Fisteln von mittlerer Grösse sehen wir bei:

No. IV.	Länge 13 mm	Breite 3 mm	(Alkohol gehärtet)
„ III.	„ 12 „	„ 9 „	
„ I.	„ 12 „	„ 6 „	
„ XVIII.	„ $12^1/_2$ „	„ 5 „	
„ II.	„ 11 „	„ 8 „	
„ VI.	„ 11 „	„ 4 „	

Ausgesprochen kleine Fisteln finden sich bei:

No. VIII.	Länge 9	Breite $6^1/_2$ mm	No. XVII.	Länge 7	Breite $2^1/_2$ mm
„ XI.	„ 8	„ $6^1/_2$ „	„ V.	„ $6^1/_2$	„ 3 „
„ IX.	„ 8	„ $3^1/_2$ „	„ XXI.	„ 6	„ 3 „

Wenn wir nun die Fisteln nach ihrer Grösse und die Versuchsthiere nach der Intensität der beobachteten Vergiftungserscheinungen gruppiren, so laufen auch diese Reihen nicht parallel. Unter den 4 grössten Fisteln gehört nur eine einem auf Fleisch prompt reagirenden Hunde an.

Fisteln mittlerer Grösse finden wir zwar einerseits bei Hunden mit schwerer, ja tödtlicher Vergiftung (IV, XVIII, VI), andererseits aber bei dem ganz refractären Thiere III und ausserdem noch bei 2 Hunden (I, II), die sich von den ersten Anfällen erholt hatten und in der Folge Fleisch ohne schädliche Wirkung vertrugen; bei ihnen wäre nach Pawlow eine enge Fistel mit consecutiver Ausbildung eines Collateralkreislaufes zu erwarten gewesen. Unter den kleinen Fisteln endlich gehört eine der kleinsten einem Thiere (V) an, das in acuter Weise an Fleischintoxication zu Grunde ging.

Es könnte nun angenommen werden, dass nicht das Bestehen oder Fehlen von Collateralen und Adhäsionen und nicht die Fistelgrösse allein, sondern erst die Combination dieser Verhältnisse die Bedingungen

schaffe, dass der Fleischgenuss das eine Mal Intoxicationserscheinungen hervorruft, das andere Mal nicht.

So wäre nach Pawlow die für das Zustandekommen der Intoxication günstigste Combination die, bei der eine grosse Fistel mit dem Fehlen von Gefässverbindungen und von Adhäsionen vergesellschaftet ist. In diesem Falle hätten wir ein Bild schwerster Vergiftung zu gewärtigen. Das trifft auch für den Fall XXII zu.

Dagegen liess der Hund XIX von 8,7 kg, mit einer verhältnissmässig enormen Fistel 15 mm × 10 mm, ohne Collateralen, mit nur ganz zarten Anlötungen des Netzes an einen Leberlappen besten Falles gerade noch Andeutungen einer Fleischvergiftung wahrnehmen. Stellen wir dieser Beobachtung den Fall VI gegenüber. Ein Hund von 24,8 kg mit einer im Verhältniss zum Körpergewichte eher klein zu nennenden Fistel 11 mm × 4 mm, mit breiten Verwachsungen der Leber mit den Därmen, bei zahlreichen theils kleineren, theils grösseren Gefässen im Lig. hep. duod., durch welche auch Injectionsmasse in das Leberparenchym eindrang, zeigt einen Verlauf der Intoxication, wie wir ihn schwerer kaum gesehen haben. Diesem analog ist der Fall V: Ein Dachshund von 12,2 kg wird durch 850 g Fleisch (die Hälfte gebrochen) tödtlich vergiftet, trotzdem sich eine minimale Fistel, $6\frac{1}{2}$ mm × 3 mm, ausgedehnte und ziemlich feste Verwachsungen der Leber mit dem Zwerchfell und mit der ganzen Umgebung der Fistel fanden. Dieser Fall steht in directem Widerspruch zu Pawlow's etwas schematischer Betrachtungsweise. Ebenso wenig fügt sich der Fall I dem Erklärungsversuche der Petersburger Schule. Ein Dachshund von 9600 g wurde 13 Tage nach der Operation durch 550 g Fleisch intensiv vergiftet; seine Empfindlichkeit gegen Fleisch nimmt gradatim ab, nach 50 Tagen werden auch sehr grosse Fleischquantitäten (1 kg täglich) anstandslos vertragen. Und doch findet sich eine relativ sehr grosse Fistel von 12 mm Länge und 6 mm Breite, freier Darm, keine Adhäsionen an der Leber; nur im Lig. hep.-duod. liegt ein Venenstämmchen von $\frac{1}{2}$ mm Durchmesser, das von der Gallenblase aus in die Leber eindringt; es ist unmöglich, diesem durch die Injection ausserdem noch maximal gedehnten Gefässchen irgend eine Bedeutung für die Ableitung des Darmvenenblutes zuzuschreiben und daraus die schliessliche Immunität gegen Fleisch erklären zu wollen.

Es finden sich natürlich in unserer Liste auch manche Fälle, welche der von Pawlow gegebenen Erklärung des Zustandekommens oder des Ausbleibens der Fleischvergiftung nicht widersprechen oder ihr sogar das Wort zu reden scheinen, so bei den Beobachtungen IX, XVII und XXI mit stärkeren Collateralen, bei VII und X mit vielleicht mangelhafter Ligatur der Porta.

Es erscheint uns jedoch unstatthaft, das eine Mal einzelne kleine Gefässverbindungen oder das Bestehen von Adhäsionen für das Ausbleiben oder die geringe Intensität der Vergiftungserscheinungen verantwortlich zu machen, umgekehrt jedoch denselben bei schwerer Intoxication (II, IV, XVIII) keine Bedeutung beizumessen.

Wenn auch die Ablenkung des Darmvenenblutes von der Leber bei

Fleischfütterung das Auftreten von Vergiftungserscheinungen zur Folge hat, so kann doch nicht, wenn die Vergiftung ausbleibt, umgekehrt geschlossen werden, dass das Blut des Verdauungskanales die Leber passirte. Wir halten uns demnach für berechtigt, zu sagen:

Gewisse Thiere können auch nach annähernd vollständiger Ausschaltung der Leber aus dem Pfortaderkreislaufe durch Fleisch auf keine Weise vergiftet werden.

Die Gewöhnung an Fleischnahrung bei Venenfistelhunden ist nicht principiell auf die Entwicklung eines Collateralkreislaufes zurückzuführen[1]).

Bei dem Umstande, dass viele unserer Eck-Hunde schadlos Fleisch vertrugen, bei anfangs empfindlichen bald Gewöhnung eintrat, hatten wir nothwendig das Bedürfniss, noch bei Lebzeiten nach Kriterien zu fahnden, die uns einen Rückschluss erlaubten, ob die Unempfindlichkeit durch das Bestehen oder die Entwicklung eines Leberkreislaufes verursacht sei. Es standen uns hierzu zur Verfügung die Vergiftung mit Toluylendiamin und die mit gewissen Alkaloiden, für welche die entgiftende Wirkung der Leber festgestellt ist.

Versuche mit Toluylendiamin.

Nach den Untersuchungen von Joannovics (7) genügt eine durchschnittliche Dosis von 0,02 g Toluylendiamin pro Tag und Kilo Hund, um einen subacuten Icterus hervorzurufen, eine Menge von 0,5 g reicht gewöhnlich aus, um einen Hund bis zum Gewichte von 10 kg innerhalb 24 Stunden zu tödten.

Banti (8) entdeckte, dass entmilzte Hunde wesentlich grössere Dosen von Toluylendiamin vertragen, als normale Thiere. Diese Beobachtung hat Joannovics bestätigt und durch den Befund erweitert, dass auch nach Ausschaltung der Milz aus dem Leberkreislaufe durch Anlegung einer Milznierenvenenfistel die Resistenz gegen das genannte Gift bedeutend höher sei.

Joannovics hat schon darauf hingewiesen, dass sich Hunde mit Eck'scher Fistel gegen Toluylendiamin genau so verhalten müssten, wie solche Thiere, bei denen er das Blut der Milz durch die Nierenvene abgeleitet hatte.

Wir haben in 9 Fällen bei Venenfistelhunden Toluylendiamin verfüttert (I, II, III, VII, VIII, X, XI, XII und XVII). Zu diesen Versuchen wählten wir solche Thiere, bei denen wir im Zweifel waren, ob that-

1) Seit dem Abschlusse des Manuscriptes sind noch 3 weitere Fälle hinzugekommen, welche geeignet sind, die Richtigkeit des oben ausgesprochenen Satzes zu erhärten. Die Hunde XXIII und XXVII waren gegen Fleisch unempfindlich und zeigten doch bei der Obduction nirgends Gefässverbindungen mit der Leber. Hund XXIV, 13 kg schwer, starb 3 Tage nach dem Genusse von 500 g Pferdefleisch, obwohl über der Ligaturstelle der Porta ein so starkes Gefäss einmündete, dass die Leber, welche überall gefärbte Masse enthielt, nicht als ausgeschaltet betrachtet werden kann. Die ausführlichen Protokolle werden wir in einer nächsten Publication mittheilen.



sächlich das Blut der Pfortader, also auch das in ihr Strombett mündende Milzvenenblut die Leber passire, demnach Hunde, die entweder von vornherein oder erst nach überstandenen Anfällen gegen Fleischgenuss unterempfindlich oder ganz refractär waren. Die verabreichte Dosis betrug gewöhnlich 0,5 g; dieselbe wurde entweder nur einmal oder an 2—3 aufeinander folgenden Tagen gegeben. Sie war also gross genug, um schon nach einmaliger Application normale Hunde von etwa 10 kg in 24 Stunden zu tödten und hätte nach 2 oder 3maliger Repetition auch bei schwereren Thieren letal wirken müssen.

Alle unsere Hunde verhielten sich aber so wie nach Anlegung einer Milznierenvenenfistel. Nur ein einziges Thier erlag der Vergiftung mit Toluylendiamin (XI). Aber auch da trat der Tod nicht innerhalb 24 Stunden, sondern erst nach 3 Tagen ein, trotzdem die für das Körpergewicht von 6,8 kg grosse Menge von 0,5 g Toluylendiamin per os eingeführt worden war. Alle übrigen Hunde überlebten und zeigten entweder gar keine Erscheinungen (I, II, III, VII, X) oder einen mehr oder weniger stark entwickelten, aber meist rasch vorübergehenden Icterus. Besonderes Interesse verdienen die Hunde I und II, bei welchen nach überstandener Fleischvergiftung Gewöhnung eingetreten war; nach 2 resp. 3maliger Verabreichung von 0,5 g Toluylendiamin zeigte der eine Hund gar keine Erscheinungen, der andere einen leichten Icterus an der Conjunctiva, der nach 24 Stunden verschwand. Die Hunde VII und X sind jene Thiere, bei denen sich nachträglich eine geringe Durchgängigkeit der Ligatur an der Porta fand; sie verhielten sich analog wie bei Ableitung des Milzvenenblutes in die Cava, was unsere früher geäusserte Annahme einer höchstens minimalen Passage wesentlich unterstützt.

Der ganz refractäre Hund III bekam gleichfalls keinen Icterus, dagegen entwickelte sich bei demselben nach der 4. Dosis von 0,5 g Toluylendiamin eine schwache Hämaturie. Diese bei Katzen sehr gewöhnliche Folge der Toluylendiaminvergiftung ist bei Hunden ein seltenes Vorkommniss und beruht auf einer stärkeren Schädigung der in der Circulation befindlichen rothen Blutkörperchen als auch der Nieren, auf welche die Entfernung oder Ausschaltung der Milz ohne Einfluss bleibt.

Deutlich icterisch wurden die Hunde VIII, XII und XVII. Demnach war auch bei Hund XVII sicherlich der grösste Theil des Milzvenenblutes durch die Fistel abgeflossen, trotz der durch die Autopsie nachgewiesenen stärkeren Collateralen.

Der Ausfall der Versuche mit Toluylendiamin spricht deshalb mit Entschiedenheit dafür, dass auch bei den gegen Fleisch refractären Venenfistelhunden der durch die Operation angestrebte Zweck nicht durch die Entwicklung eines Collateralkreislaufes zunichte gemacht worden war.

Versuche mit Strychnin.

Da jedoch die Experimente mit Toluylendiamin ganz strenge genommen nur über das Gefässverhältniss der Milz zur Leber etwas aussagen, so haben wir auch Versuche mit Strychnin ausgeführt.

Seit Héger und Schiff wird der Leber allgemein die Fähigkeit

zugeschrieben, Pflanzenalkaloide unschädlich zu machen. Ob es sich dabei um eine specifische antitoxische Function der Leber handelt oder nicht, mag dahingestellt bleiben; jedenfalls steht soviel fest, dass Nicotin, Atropin, Curare, Hyoscyamin, Strychnin und andere Substanzen vom Magen aus in viel grösseren Dosen vertragen werden, als nach subcutaner Application.

Wenn nun die Einschaltung der Leber zwischen den vom Verdauungstracte kommenden Blutstrom und den allgemeinen Kreislauf in der That die ihr zugeschriebene Bedeutung besitzt, so mussten Hunde mit Porta-Cava-Fistel sich gegenüber den genannten Pflanzenalkaloiden viel empfindlicher erweisen als normale Thiere, bei denen der mit dem Gifte beladene Blutstrom zuvor das Leberfilter passirte. Wegen seiner charakteristischen und schnellen Wirkung bedienten wir uns zu diesen Versuchen des Strychnins und zwar gaben wir jedesmal die halbe subcutan letale Dosis, d. i. nach Kunkel 0,375 mg pro Kilo Thier. Die betreffende Strychninmenge wurde mit 100—250 ccm Wasser verdünnt und mittelst Schlundsonde in den Magen eingeführt.

Drei normale Hunde dienten zur Controle. Sie zeigten auf diese Dosis nach einem kurz dauernden Stadium der Reflexsteigerung mehrere Krampfanfälle, erholten sich aber nach einigen Stunden vollständig.

Dagegen gingen die Hunde mit Eck'scher Fistel nach derselben Dosis Strychnin ausnahmslos zu Grunde. Wir verwendeten zu diesen Experimenten einige jener Venenfistelhunde (VII, VIII, IX, XII, XVII, XIX), die jede Nahrung, auch Fleisch, ohne Nachtheil vertrugen.

Der Hund XII, der irrthümlich die ganze subcutan letale Dosis erhielt, ist auszuschliessen, so dass nur die fünf anderen Beobachtungen zu berücksichtigen sind. Indem wir betreffs der näheren Daten auf die Protokolle im Anhange verweisen, möchten wir nur hervorheben, dass auch der Hund VII, bei dem die Ligatur der Porta vielleicht durchgängig war, sowie die Thiere IX und XVII, bei denen die Section das Vorhandensein stärkerer Gefässverbindungen nachwies, gleichwohl durch das Strychnin getödtet wurden.

Die Strychninversuche sprechen also ebenfalls in dem Sinne, dass auch bei den gegen Fleisch unempfindlichen Venenfistelhunden der vom Magen-Darmkanale entspringende Resorptionsstrom die Leber weder direct noch auf Umwegen passirt hat.

Versuche mit Carbamaten, essigsaurem Ammoniak und Glykokoll.

Bei diesen Experimenten handelte es sich darum, in reinen Versuchen festzustellen, ob thatsächlich Carbamate, Ammonsalze und Glykokoll bei Venenfistelhunden in für normale Thiere unschädlichen Dosen ein der Fleischvergiftung analoges Krankheitsbild auszulösen vermögen.

Die Petersburger Forscher hatten ihre diesbezüglichen Angaben mit je einem Beispiel belegt. Wir wollen dieselben kurz ins Auge fassen.

Massen und Pawlow haben einer Hündin (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 32 p. 179), die nach Fleischfütterung einmal 3 Tage, ein andermal durch 6 Tage die charakteristischen Intoxicationsphänomene dar-

bot, an einem in ihrem Berichte nicht näher bestimmten Tage 4,75 g carbaminsaures Natrium per os beigebracht und darauf einen Anfall beobachtet, in welchem Ataxie, Amaurose und Analgesie — also die Charakteristica der Fleischvergiftung — deutlich ausgeprägt waren. Dieser Vergiftungsanfall war in nicht ganz 3 Stunden abgelaufen.

Gegen die Beweiskraft dieses Versuches wendeten Biedl und Winterberg ein, dass das Protokoll keinen Aufschluss darüber gebe, wie sich dieses Experiment in den spontanen Verlauf der Erscheinungen nach der Operation einfüge. Damit sollte gesagt werden, dass mit Rücksicht auf das bei diesem Thiere über Tage sich ausdehnende Anhalten der Intoxicationserscheinungen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen sei, dass der nach der Darreichung des carbaminsauren Natriums aufgetretene Anfall nur scheinbar durch diese Substanz hervorgerufen sei, vielleicht aber thatsächlich noch einer der Fleischvergiftungsperioden angehöre. Diese Vermuthung wird unterstützt einerseits dadurch, dass dieser Anfall trotz seiner Schwere in der kurzen Zeit von 3 Stunden vorübergeht, dass das kataleptische Stadium fehlt und nur die Erscheinungen der Fleischvergiftung sich entwickeln, andererseits durch den Umstand, dass nach Pawlow Hunde nach einem Vergiftungsanfall durch Fleischgenuss einer Wiederholung desselben ausgesetzt sind, wenn sie eine starke physische oder psychische Erregung (Einführung eines Katheters in die Blase) erleiden. Wir selbst haben uns durch eigene Beobachtungen überzeugt, dass wirklich eine einmalige Fleischfütterung im Stande ist, eine mehrere Tage anhaltende Vergiftung zu erzeugen, mit Perioden von scheinbar völlig normalem Befinden zwischen den Anfällen. Wir mussten uns gelegentlich eines solchen Falles selbst die Möglichkeit vorstellen, dass wir einer Täuschung unterlegen wären, wenn wir, auf diesen Umstand nicht achtend, während einer solchen Phase Ammoniak oder Glykokoll dargereicht hätten.

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet ist das Dokument, auf welchem die Annahme basirt, dass Eck'sche Hunde nach physiologisch indifferenten Dosen von citronensaurem Ammoniak hochgradige mit der Fleischvergiftung identische Intoxicationserscheinungen zeigen, ebenfalls anfechtbar.

Das betreffende Experiment ist in der Arbeit von Nencki, Pawow und Zaleski (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37, S. 42—44) enthalten, und aus dem ausführlichen Versuchsprotokolle ist fast mit Sicherheit zu entnehmen, dass die Verfütterung von 15 g citronensauren Ammon mitten in den Ablauf einer Fleischvergiftung hineinfällt. Denn das schon viele Tage hindurch unverkennbare Symptome derselben darbietende Thier erhielt noch an dem dem Versuche vorangehenden Tage Fleischpulver und zeigte wenige Stunden vor Einführung des Ammonsalzes grosse Schwäche, Zittern und unsicheren Gang. Die beigebrachte Ammoniaklösung wurde schon 15 Minuten später zum grössten Theile erbrochen. Nach einer Stunde verfiel dann der Hund in Krämpfe und wurde in diesem Stadium getödtet.

In ihrem Resumé stellen die Autoren den Sachverhalt zwar insofern objectiv dar, als sie sagen, dass in Folge des beigebrachten und nicht

wieder erbrochenen Fleischpulvers am folgenden Tage Vergiftungssymptome aufgetreten sind, welche durch Eingabe von citronensaurem Ammoniak bedeutend gesteigert wurden. Der Zusammenhang zwischen der Intoxication und der Einführung von Ammonsalzen wird aber später unter Berufung auf dieses Experiment stets als ein ganz directer und unmittelbarer aufgefasst und ohne jedes Bedenken von der gesammten Petersburger Schule als Prämisse ihrer Schlussfolgerungen verwerthet.

Auch der Glykokollversuch Salaskin's ist aus denselben Gründen nicht eindeutig.

Denn wie aus den auf denselben bezüglichen Aufzeichnungen (Z. f. phys. Chemie. Bd. 25, S. 474 bis 475) zu ersehen ist, handelte es sich um ein gegen Fleisch ausserordentlich empfindliches Thier, das schon nach kleinen Fleischstücken Vergiftungserscheinungen zeigte. Bei einem lamentablen Zustande des herabgekommenen Hundes, „da ich befürchtete", sagt Salaskin, „dass der Hund bald an Erschöpfung zu Grunde gehen würde", begann der Versuch. Das abgemagerte, jedes Futter verweigernde, dem Tode nahe Thier erhielt 5 g Glykokoll, worauf nach 1 Stunde die klassischen Erscheinungen der Fleischvergiftung einsetzten, sich in typischer Weise weiterentwickelten und nach 10 Stunden unter epileptischen Anfällen zum Tode führten.

Die angeführten Versuche mit Carbaminsäure, Ammoniak und Glykokoll lassen also ohne Ausnahme Einwände zu und müssten, wie Biedl und Winterberg betont haben, während einer Periode ungestörten Wohlbefindens wiederholt werden, um zu beweisen, dass die etwa auftretenden Symptome mit denen der Fleischvergiftung identisch sind.

Da nun andere genügend belegte Experimente nicht vorliegen, so haben wir versucht diese Lücke auszufüllen.

Mit carbaminsaurem Natrium haben wir nur einen Versuch angestellt, der aber ebenfalls nicht als rein bezeichnet werden kann. Ein Bulldogg (VII) von 13,4 kg Gewicht erhielt am 9. Tage nach der Anlegung der Venenfistel 7,5 g Natriumcarbamat, nachdem zuvor in den Magen 100 cm³ 2,5 proc. Natriumbicarbonat-Lösung eingeführt worden waren. Es traten keine charakteristischen Störungen auf. Das verwendete Präparat wurde vom Assistenten des Institutes für physiologische Chemie, H. Dr. Panzer, nach der Vorschrift von Drechsel frisch bereitet. Es enthielt nur Spuren von kohlensaurem Natrium. Nun war bei diesem Hunde (VII) bei der Injection der Fistel mit Teichmann'scher Masse etwas derselben durch die Ligatur getrieben worden. Obwohl eine Reihe von Umständen, wie das Auftreten leichter Vergiftungserscheinungen nach Einführung von Blut oder nach Fleischgenuss, das Ausbleiben von Icterus nach grossen Dosen von Toluylendiamin, endlich die tödtliche Wirkung einer sonst noch nicht letalen Dosis Strychnin dafür spricht, dass die Ausschaltung der Leber aus dem Darmkreislauf zum mindesten in bedeutendem Umfange erfolgt war, so halten wir uns aus dem oben erwähnten Grunde nicht für berechtigt, aus diesem Experimente bindende Schlussfolgerungen abzuleiten.

In einem 2. Experimente haben wir dem Hunde XIX 7,5 g carbaminsaures Ammoniak (Merck) verabreicht und davon keine Störungen

gesehen. Obwohl dieser Versuch in Hinsicht auf das tadellose Gelingen der Operation — grosse Fistel, keine Collateralen, fast keine Adhäsionen — einwandfrei ist, wollen wir ihm desgleichen entscheidende Bedeutung nicht beimessen, weil $^{1}/_{2}$ Stunde nach der Einführung des carbaminsauren Ammoniaks ausgiebiges Erbrechen erfolgte. Es ist deshalb die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass das Gift zum grössten Theil aus dem Magen wieder entfernt worden war, bevor noch genügende Mengen davon resorbirt wurden.

Wir haben indessen die Versuche mit Einführung von Carbamaten nicht fortgesetzt. Die Reindarstellung dieser Präparate bereitet erhebliche Schwierigkeiten; dieselben sind sehr leicht zersetzlich und wir besitzen gar keine Sicherheit, dass sie in den Magen eingebracht als solche zur Resorption gelangen. Andererseits sollen die organischen Ammoniaksalze im Organismus nach der zu prüfenden Annahme der Petersburger Schule in Carbamate verwandelt werden und dadurch bei Venenfistelhunden dieselben Wirkungen hervorrufen wie letztere.

Es wurde deshalb eine grössere Reihe von Experimenten mit neutralem citronensaurem Ammoniak ausgeführt, wobei dieselbe oder eine noch höhere Dosirung, als die von Nencki, Pawlow und Zaleski gewählte, zur Anwendung kam. Von der Wirkung des Ammonium citricum auf gesunde Hunde haben wir uns durch eine Reihe von Controlversuchen überzeugt und können auf Grund derselben der Meinung von Kotljar nicht ohne Reserve beipflichten. Derselbe hatte gefunden, dass 100 ccm einer 15 proc. Lösung von neutralem citronensaurem Ammoniak in 400 ccm Milch bei einem gesunden etwa 18 kg schweren Hunde weder Erbrechen noch irgend welche Störungen des Wohlbefindens hervorrufen. In der That haben auch wir beobachtet, dass normale Hunde die angegebene Dosis anstandslos vertrugen. In der Mehrzahl der Fälle aber stellte sich bald früher bald später nach der Einführung des Salzes Erbrechen ein. Die Thiere wurden gegen dasselbe noch viel empfindlicher, wenn es wiederholt gegeben wurde, besonders aber, wenn dies an aufeinanderfolgenden Tagen geschah. Das Erbrechen erfolgte dann immer rascher und ausgiebiger, an den folgenden Tagen liess sich überdies eine gewisse Mattigkeit und nicht selten auch eine Gewichtsabnahme der Versuchsthiere constatiren. Auf diese Thatsachen muss bei der Beurtheilung der folgenden Experimente Rücksicht genommen werden, da sie zur Verwechslung mit den Symptomen der Fleischvergiftung Anlass geben könnten.

Im Ganzen wurde Ammonium citricum 6 mal bei den Hunden II, III, IV, VIII, XIX und XXII verabreicht.

Bulldogg II hatte vom 15. 5. bis 18. 5. nach Fleischfütterung charakteristische Vergiftungserscheinungen gezeigt und bekam, als er sich von den Folgen desselben gerade zu erholen begann, am 20. 5. 15 g Ammonium citricum in 500 Milch; es treten danach gar keine Störungen auf, nur das Körpergewicht nahm in den folgenden Tagen ab. Am 22. 5. wurden abermals 15 g Ammonium citricum in 200 Milch verabreicht, auch diesmal mit demselben negativen Erfolge. Es wurde nun der Versuch gemacht, das Thier nochmals mit Fleisch zu vergiften. Dies gelang insofern, als man zwar keine typische Vergiftung, aber doch Andeutungen einer solchen, wie Mattigkeit und Paresen in den hinteren Extremitäten beobachten konnte. Im weiteren

Verlaufe wurde jede Fleischquantität anstandslos vertragen, dagegen erfolgte auf die noch wiederholt versuchte Verabreichung von Ammoniumcitrat jedesmal Erbrechen.

Bulldogg III, 21000 g schwer, erhielt vor der Operation zwei Mal je 20 g Ammon. citr. in 400 Milch. Das zweite Mal wurde nicht mehr die ganze Portion genommen und es erfolgte Erbrechen. Nach der Operation bekam der gegen Fleisch ganz refractäre Hund wiederholt Ammoncitrat, das immer, wenigstens theilweise nach verschieden langer Zeit, erbrochen wurde.

Jagdhund IV, 18900 g, erhielt vor der Operation 20 g Ammon. citr. in 150 Milch, ohne zu erbrechen. 10 Tage nach der Operation bekam er dieselbe Dosis und erbrach erst nach 50 Minuten etwa 100 ccm einer schleimigen Flüssigkeit. Sonst traten keine Störungen auf. Fleischfütterung führte später zu tödtlicher Vergiftung.

Rattler VIII, gegen Fleisch fast refractär, bekam 20 g Ammon. citr. in 450 Milch, erbrach nach 5 und nach 20 Minuten ausgiebig und hatte sonst keine Erscheinungen.

Hund XIX, 8700 g, gegen Fleisch refractär, vertrug innerhalb 5 Stunden eine zweimalige Darreichung von je 7,5 g Ammon. citr. in 500 Milch ohne zu erbrechen und blieb normal.

Pintscher XXII, 7500 g, nach Fleisch progredient abmagernd, bekam 9 g neutralisirtes Ammon. citr., erbrach nach $^1/_4$ Stunde, zeigte aber sonst keine Störung.

Von diesen 6 Versuchen betreffen 3 gegen Fleisch unempfindliche Thiere (III, VIII, XIX), von denen aber der eine (XIX), was die Erfüllung der Operationsbedingungen betrifft, gar keinen Einwand zulässt.

3 Versuche II, IV und XVII sind an Thieren angestellt, die durch Fleisch vergiftet wurden. Bei II war das Ammoncitrat schon 2 Tage nach dem Abklingen der Fleischvergiftung wirkungslos, allerdings konnten dann auch durch Fleisch nur noch geringfügige und bald überhaupt keine Störungen mehr ausgelöst werden. Hund IV endlich vertrug das Ammonium citricum und wurde durch Fleisch tödtlich vergiftet. Dieser Hund hatte das in den Magen eingeführte Präparat 50 Minuten lang behalten; man muss annehmen, dass der grösste Theil desselben in dieser Zeit resorbirt worden war, nachdem das dann erfolgte Erbrechen keine Milchreste, sondern nur helle, schleimige Flüssigkeit zu Tage förderte. Wenn wir berücksichtigen, dass in dem von Nencki, Pawlow und Zaleski angeführten Versuche schon nach 15 Minuten der grösste Theil der eingeführten Flüssigkeit erbrochen wurde, so müssen wir dem negativen Ausfalle unseres Versuches um so grössere Bedeutung beilegen, als es sich um einen für Fleisch hochempfindlichen Hund handelte. Hund XXII hat nach zu kurzer Zeit den grössten Theil des eingeführten Ammonsalzes erbrochen und kann deshalb nicht als einwandfrei gelten.

Trotz der grossen Schwierigkeiten, welche der Gewinnung klarer Resultate durch das regelmässige Erbrechen der Thiere erwuchsen, verfügen wir demnach über zwei einwurfsfreie Beobachtungen, welche zeigen, dass gegen Fleisch empfindliche Venenfistelhunde selbst grosse Dosen von citronensaurem Ammoniak ohne jede Störung vertragen können.

Versuche mit Glykokoll; solche wurden an den Hunden V, XVIII und XXII angestellt.

Hund V, ein Thier von 12,2 kg, bekam 13 Tage nach der Operation

5 g Glykokoll, und als er ganz gesund blieb, am folgenden Tage wieder 5 g mit demselben Erfolge. Es wurden dann noch zweimal je 15 g Glykokoll verabreicht und erst nach der zweiten Gabe machten sich Störungen von Seiten des Magens bemerkbar, die aber nichts mit den Erscheinungen der Fleischvergiftung gemein hatten. 4 Tage später genügten 850 g Fleisch, von denen etwa 400 g erbrochen wurden, zur Auslösung der typischen Intoxication, die im Verlaufe von 5 Tagen unaufhaltsam zum Tode führte.

Hund XVIII, 10,9 kg schwer, zeigte nach Fleisch und Pferdeblut ausgesprochene, wenn auch nicht schwere Vergiftungserscheinungen. Er bekam dann an zwei Tagen jedesmal 15 g Glykokoll mit der Schlundsonde, erbrach zwar das erste Mal 3 Stunden nach der Einführung des Glykokolls, welches aber das zweite Mal gut vertragen wurde. An beiden Tagen traten sonst keine Störungen ein, dagegen führte eine durch mehrere Tage fortgesetzte Fleischfütterung zum Tode unter den Symptomen schwerster Intoxication.

Der letzte Versuch (Hund XXII) nimmt unser Interesse ganz besonders in Anspruch.

Das ursprünglich 10 kg schwere Thier zeigt nach Fleischfütterung ein atypisches, hauptsächlich in progredienter Abmagerung bestehendes und mit Depressionserscheinungen verlaufendes Krankheitsbild. Bei einem Gewichte von 7100 g erhielt der Hund, nachdem abgesehen von seiner anhaltenden Appetitlosigkeit, Schwäche und Mattigkeit durch einige Tage keine anderen Störungen aufgetreten waren, 38 Tage nach der Operation 15 g Glykokoll in 200 g Wasser per Schlundsonde. Nach 2 Stunden brach der bis dahin anscheinend normale Hund zusammen, vermochte aufgestellt nur taumelnd einige Schritte zu machen, um abermals zusammenzustürzen. Auf der Seite liegend zeigte er sodann eine enorme Steigerung der Reflexerregbarkeit, so zwar, dass jede Berührung der Haut, leichtes Beklopfen der Dornfortsätze, drohende Annäherung der Hand an die Augen durch heftiges Zusammenzucken, manchmal auch durch kurz dauernde Krämpfe beantwortet wurde. Es bestand weder Amaurose noch Analgesie, die Athmung verlangsamte sich und bei andauernder Reflexsteigerung erfolgte nach ungefähr zwei Stunden unter Krämpfen der Tod.

Derselbe Hund (XXII) hatte schon früher, und zwar 18 Tage nach der Operation, eine intravenöse Injection von Glykokoll erhalten. Salaskin und K. Kowalevsky haben in der letzten Zeit noch Versuche mitgetheilt, welche über das Schicksal des Glykokolls im Organismus des Hundes bei intravenöser Einverleibung Aufschluss geben sollen. Sie injicirten bei 2 Hunden relativ grosse Mengen von Glykokoll in wässeriger Lösung intravenös und fanden danach eine bedeutende Steigerung des Ammoniakgehaltes des Blutes, die im ersten Falle fast das Fünffache des normalen Werthes, im zweiten Falle mehr als das Doppelte des Ammoniakgehaltes vor der Injection erreichte. Es schien uns von Interesse und nicht ausser Zusammenhang mit der von uns behandelten Frage, ob unter diesen Umständen intravenöse Glykokollinjectionen Vergiftungserscheinungen hervorbrächten, die Salaskin entgangen sein konnten, da er seine Thiere mit Morphium narkotisirte.

Wir haben deshalb einem normalen und dem Hunde XXII mit Porta-Cava-Fistel Glykokoll durch die V. femoralis eingespritzt und hielten uns dabei an die

höchste von Salaskin benutzte Dosirung. Der normale Hund wog 5,9 kg und erhielt 6 g Glykokoll in 150 Wasser, der Venenfistelhund XXII von 7,2 kg bekam 7 g Glykokoll in 180 Wasser. Die Dauer der Injection betrug in beiden Fällen 30 Minuten, ein Narkoticum wurde nicht verwendet. Weder im Verlaufe der Injection noch nachher traten Erscheinungen auf, welche auf ein Kreisen grösserer Mengen von Ammoniak hingedeutet hätten. Insbesondere fehlte jede Steigerung der Reflexe, welche sich sonst als erstes Symptom eines gesteigerten Ammoniakgehaltes des Blutes einzustellen pflegt. Der Fistelhund (XXII) lag zwar 2 Stunden nach der Injection wie comatös da, was aber nicht besonders auffiel, da derselbe schon vor dem Versuche auffallend matt gewesen war.

Worin die Ursache zu suchen ist, dass dieser Hund im Gegensatz zu den beiden anderen so intensiv auf Glykokoll reagirte, ist zunächst nicht zu ersehen; sowohl Hund V als XVIII waren für das Fleisch empfindliche Thiere, gingen an einer Fleischvergiftung nachträglich zu Grunde; Glykokoll hatte jedoch gar keine Wirkung. Nicht zu übersehen dürfte sein, dass Hund XXII an progredienter Abmagerung litt; von 10 kg sank das Körpergewicht auf 7,1 kg, er frass nicht, war matt und schwach. Unter diesen Verhältnissen ist der Versuch wohl nicht gleichwerthig mit den früheren zu betrachten.

Hervorzuheben ist ferner, dass die bei diesem in seiner Ernährung schwer gestörten Thiere eingetretene Vergiftung in ihren Hauptzügen von der Fleischvergiftung der Eck'schen Fistelhunde vollständig abwich.

Schlussbemerkungen.

Die Petersburger Schule hat eine Reihe von Vergiftungserscheinungen bei Hunden mit Eck'scher Fistel wie die Intoxication nach Fleisch, Carbaminsäure, Ammoniak und Glykokoll auf ein einheitliches toxisches Agens und zwar auf die Carbaminsäure bezogen.

Die von ihr statuirte Aehnlichkeit der Vergiftungsbilder nach Fleisch-, Ammoniak- oder Glykokollzufuhr würde, wenn sie wirklich zu Recht bestünde, bis zu einem gewissen Grade allerdings für die Annahme einer gemeinsamen Ursache sprechen.

Nun haben aber unsere Untersuchungen ergeben, dass die Vergiftung nach Fleischgenuss mit der nach Carbaminsäure durchaus nicht übereinstimmt, und dass die Glykokollintoxication mit Fleischvergiftung mit Ausnahme der vieldeutigen Krämpfe überhaupt kein Merkmal gemein hat.

Dazu kommt noch, dass es trotz tadelloser Erfüllung der Operationsbedingungen nicht gelungen ist, durch Ammonsalze gegen Fleisch hochempfindliche Thiere zu vergiften.

Wir halten diese Thatsache für besonders wichtig, da mit ihr der chemischen Beweisführung der Petersburger Schule die Basis genommen wird, nachdem jener wegen der Mangelhaftigkeit der Methodik ohnehin keine entscheidende Bedeutung beigemessen werden kann.

Man wird überhaupt selbst bei bestehender Aehnlichkeit von Vergiftungserscheinungen in der Deutung derselben noch aus dem Grunde besonders vorsichtig sein müssen, weil durch zahlreiche Untersuchungen

sicher gestellt ist, dass der Leber gegenüber den verschiedensten vom Magen-Darmcanale aus aufgenommenen Giften, Schutzkraft zukommt.[1])

Unsere Untersuchungen, welche wir weiter fortsetzen, haben vorläufig zu folgenden Resultaten geführt:

1. Hunde mit Eck'scher Fistel können durch Fleisch vergiftet werden; das Symptomenbild der Intoxication ist durch die klassische Schilderung von Nencki und Pawlow gut charakterisirt, weicht aber von dem gegebenen Typus häufig ab.

2. Die Reaction der Venenfistelhunde auf Fleischgenuss ist keine unbedingte. Thieren mit hochgesteigerter Empfindlichkeit, bei denen schon kleine Fleischstücke zur Intoxication genügen, stehen andere gegenüber, welche nicht nur die ausschliessliche Ernährung mit rohem Fleische, sondern auch die zwangsweise Beibringung grosser Mengen derselben anstandslos vertragen.

3. Weder die Unempfindlichkeit noch die nachträgliche Gewöhnung ursprünglich auf Fleisch typisch reagirender Venenfistelhunde ist ohne Weiteres durch eine Verkleinerung der Fistel und die Ausbildung eines Ersatzkreislaufes zur Leber zu erklären, da sowohl anatomisch (Injection) als functionell (Toluylendiamin, Strychnin) die Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe in solchen Fällen zu erweisen ist.

4. Defibrinirtes Blut kann ein der Fleischvergiftung sehr ähnliches Symptomenbild erzeugen.

5. Dagegen ist es uns nicht gelungen, durch Ammonsalze Venenfistelhunde zu vergiften. Die Phänomene der Fleischvergiftung und der Carbaminsäure-Intoxication, sowie die in einem Falle durch Glykokoll hervorgerufenen Erscheinungen decken einander nicht.

6. Hunde mit Eck'scher Fistel werden bereits durch die subcutan letalen Dosen von Strychnin tödtlich per os vergiftet; dieselben sind gegen Toluylendiamin resistenter als normale und verhalten sich so, wie Hunde mit exstirpirter oder ausgeschalteter Milz.

Versuchs-Protokolle.

No. I. Dachshund oper. am 28. 1. 1903, getödtet am 13. 5., am 106. Tage nach der Operation.

28. 1. Gew. 9600 g. Anlegung der Fistel, Periode nach der Operation normal, Wundheilung per primam. Ernährung mit Speck, Brot, Reis wird gut vertragen.

1) Diese Reserve vermissen wir ganz besonders in der Betrachtungsweise von Kotliar. (Arch. de sciences biolog. St. Pétersbourg. 1893. Th. II. p. 587.) Derselbe sah bei Eck-Hunden nach intravenöser Atropininjection „starke Aufregung, Unruhe, Tendenz im Kreise zu wandeln, Schwäche, besonders der hinteren Extremitäten, Unsicherheit des Ganges.“ Kotliar hat diese Symptome als „specifische Allgemeinreaction“ bezeichnet und dabei folgende Vorstellungen entwickelt: „Die Besonderheiten dieses Bildes und der Umstand, dass gleiche, in das Blut normaler Thiere injicirte Dosen dieselben nicht in gleicher Weise hervorrufen, dass dieselben endlich auch bei Vergiftung mit Apomorphin und Strychnin bei diesen Eck-Hunden auftreten und an die Erscheinungen der Carbaminsäure-Vergiftungen anklingen, lässt darauf schliessen, dass unter dem Einflusse des Atropins und auch anderer Gifte bei Eck-Hunden eine Carbaminsäure-Intoxication zu Stande kommt, mit welcher der Organismus der schützenden Leberfunction beraubt, auf jede Störung seines Gleichgewichtes antwortet.“



Am 6. 2. und 7. 2. Speck und etwas gekochtes Hühnerfleisch (Küchenabfall). Erbrechen am 7. 2. Nachmittags. Auch am folgenden Tage unruhiges Umherwandern, geringere Munterkeit als sonst. Gewicht 9000 g.

9. 2. 13. Tag nach der Operation. Der Hund frisst gierig 550 g rohes, hachirtes Pferdefleisch. Während des Tages keine Störung.

10. 2. Gew. 8900 g. Im Laufe der Nacht hat der Hund erbrochen, Mattigkeit, Fleisch wird zurückgewiesen. Gegen Mittag beginnen Aufregungserscheinungen, Heulen, ruheloses Wandern im Kreise, Analgesie. Gegen Abend $1/_2 8$ Uhr treten plötzlich Krämpfe auf mit Trismus, Opisthotonus und Pleurotonus. Darauf folgt grosse Mattigkeit, der Hund liegt auf der Seite, Salivation.

11. 2. Gewicht 8850 g. Der Hund hat sich etwas erholt, ist aber noch unruhig, geht unstät herum und zeigt dabei auffallende Gangstörungen. Die Hinterfüsse hüpfen, in den anderen Extremitäten erfolgen häufig Zuckungen, auf welche der Hund regelmässig mit wüthendem Schnappen nach der entsprechenden Seite reagirt. Diese Störungen werden umso deutlicher, je länger der Hund geht und hören auf, wenn er sich zum Futter stellt (frisst etwas Speck und Brot, säuft viel Wasser). Gegen Mittag wird der Hund ruhig, legt sich nieder, dabei sind noch blitzartige Zuckungen in den Intercostal- und Halsmuskeln, hie und da auch in den hinteren Extremitäten zu bemerken. Um 4 Uhr haben die Gangstörungen vollständig aufgehört. Der Hund frisst mit Gier Mehlspeise, kleine Zuckungen, besonders beim Gehen sind noch wahrnehmbar.

Am 12. 2. ist der Hund vollständig normal. Er erhält wieder Reis und Brot bis zum

17. 2. An diesem Tage beträgt das seit dem 12. 2. constant zunehmende Gewicht 9550 g. Der Hund erhält $^3/_4$ Liter Fleischsuppe (durch Auskochen von 500 g rohem Pferdefleisch gewonnen). 3 Stunden später scheint der Hund etwas matter, ist aber Nachmittag wieder ganz frisch und normal. Am nächsten Tage, 18. 2., zeigt der Hund wenigstens zeitweise wieder geringe Depression.

19. 2. Gewicht 9900 g. Der Hund erhält 500 g ausgekochtes Pferdefleisch ohne Suppe, im Laufe des Tages keine Störungen.

20. 2. Der Hund hat in der Nacht erbrochen, ist matt, erholt sich aber vollständig im Laufe des Vormittages.

26. 2. Gew. 10300 g, erhält 360 g Fleisch, das durch 24 Stunden ausgelaugt, dann mit je 1 l Wasser 3 Mal aufgekocht worden war.

27. 2. Gew. 10000 g, in der Nacht Erbrechen, deutlich matter als sonst, frisst aber wieder 250 g in derselben Weise wie Tags vorher (aus 500 g rohem Pferdefleische) durch Auslaugen und Auskochen gewonnenes Fleisch. Nach 6 Stunden Erbrechen, sonst keine Erscheinungen.

Am 28. 2. frisst der Hund wieder in der gleichen Weise zubereitetes von 500 auf 200 g eingekochtes Fleisch. Kein Erbrechen, am folgenden Tage deutlich deprimirt. Nachdem das Thier sich wieder völlig erholt hat, wird durch 6 Tage, vom 6. 3. bis 11. 3. neben der gewöhnlichen Nahrung die Suppe von $1/_2$—2 kg Pferdefleisch gereicht; der Hund bleibt dabei völlig normal. Die 3 folgenden Tage vom 12. 3. bis 14. 3. wird je $1/_2$ kg gekochtes Fleisch zusammen mit der Suppe gefüttert, ohne dass die geringsten Störungen beobachtet werden.

Am 18. 3., 50 Tage nach der Operation, werden an mehreren aufeinander folgenden Tagen zuerst 500, dann 1000 g rohes Pferdefleisch verabreicht. Auch jetzt bleibt das Befinden völlig ungestört.

Am 2. 5., bei einem Gewicht von 10200 g, erhält der Hund 0,5 g Toluylendiamin, dieselbe Dosis am folgenden Tage. In der Folge wird keine Spur von icterischer Verfärbung an den Skleren oder an den sichtbaren Schleimhäuten wahrgenommen.

Am 13. 5., 106 Tage post operationem, wird der Hund getödtet.

Section: Darm ganz frei; an der Peritonealnarbe keinerlei Adhäsionen, nur an

der Porta hepatis leicht lösliche Verklebungen. Im Lig. hepato - gastro - duodenale neben, zum Theil auf dem Gallengang, 2—3 kleine Gefässchen von ca. 0,5 mm Durchmesser. Von diesen verzweigt sich eines schon am Gallengang, ein anderes geht auf die Gallenblase, das dritte scheint in die Leber einzudringen. Die Leber zeigt sich an tiefen Einschnitten nicht injicirt, nur in wenigen grossen Venen ist etwas Masse nachweisbar, die auf dem genannten Wege eingedrungen sein dürfte.

Die Fistel hat eine Länge von 12 mm und eine Breite von 6 mm.

No. II. Bulldogg, oper. am 4. 5., getödtet am 4. 7. 1903, 61 Tage post oper.

Gew. 19000 g. Nachoperationsperiode ohne Störung.

13. 5. (10 Tage p. oper.). Gew. 18300 g, erhält 1000 g rohes hachirtes Pferdefleisch und, da keinerlei Symptome auftreten, am 14. 5. wieder 1000 g, die gierig verschlungen werden. Am folgenden Tage (15. 5.) ist der Hund aussergewöhnlich scheu, frisst aber wieder 1000 g rohes Pferdefleisch auf einmal, wenn auch ohne Appetit. Nach einer Stunde erfolgt Erbrechen, dass sich noch mehrmals in den nächsten 4—7 Stunden wiederholt, wobei das ganze zuletzt gefressene Fleisch fast gar nicht verändert ist. Gegen Abend ist der Hund sehr matt, der Gang ist langsam und beschwerlich, der gesenkte Kopf stösst gegen Hindernisse, um $8^1/_2$ Uhr nochmals Erbrechen.

16. 5. Gew. 17400 g. Um 8 Uhr früh kommt es zu einem ca. $^1/_2$ Stunde dauernden Anfall, der mit tonischen Krämpfen der Extremitäten beginnt und in klonische Zuckungen derselben und der Kiefermusculatur übergeht. Um $9^1/_2$ Uhr ist der Hund sehr schwach, schwankt beim Stehen, der Gang ist ausserordentlich schwerfällig, die Extremitäten lassen sich überkreuzen oder umknicken, ohne dass diese Lagestörungen sofort corrigirt werden. Die Sensibilität ist intact. Gegen Mittag werden deutliche Zuckungen beobachtet, im Laufe des Nachmittags wiederholen sich die Krämpfe in derselben Weise wie das erste Mal, ihre Dauer ist jedoch kürzer (5 Minuten) und sie sind von linkseitigem Pleurotonus begleitet.

$^1/_4$ Stunde nach dem letzten Anfall beginnt der Hund ruhelos zu wandern. Er hat dabei den Kopf gesenkt und geht gerade fort, bis er auf ein Hinderniss stösst; gegen dieses stützt er den Kopf und bleibt so stehen, manchmal gleiten auch die hinteren Extremitäten aus. Die Empfindlichkeit gegen heftige Nadelstiche ist aufgehoben, Pupillenreaction undeutlich, Cornealreflex erhalten.

Um $^1/_2$6 Uhr Abends abermals ein 5 Minuten dauernder Krampfanfall.

17. 5. Gew. 16900 g. Um $^1/_4$10 Uhr ein kurzer Krampfanfall. Um $^1/_2$12 Uhr wird der Hund aus dem Käfig gelassen und beginnt sofort wieder zu wandern, dabei stösst er aber nirgends an und stolpert nicht mehr. Auf Anrufen reagirt der Hund; in den Extremitäten hie und da Zuckungen. Mittags frisst der Hund Reis, ebenso Nachmittags und ist am folgenden Tage (18. 5.) ganz erholt. Sein Gewicht beträgt 17600 g und steigt bis zum 20. 5. bei gemischter fleischfreier Kost auf 18600 g.

Er erhält an diesem Tage 100 ccm einer 15procentigen Lösung von Ammonium citricum mit 500 ccm Milch gemischt, die er in $1^1/_2$ Stunden aussäuft. Weder an diesem noch am folgenden Tage treten irgendwelche Erscheinungen auf. Kein Erbrechen. Gewichtsabnahme.

22. 5. Gew. 17600. Befinden normal bis auf Zittern des Körpers. Säuft um $9^1/_2$ Uhr 120 ccm 15procentiger Ammonium citricum mit 200 Milch, erbricht nicht, ist aber Nachmittag noch etwas niedergeschlagen. Kein Erbrechen, am folgenden Tage ganz frisch, hungrig und durstig.

Am 25. 5. Gew. 17900, frisst 1000 g rohes, hachirtes Pferdefleisch, danach keinerlei Symptome.

26. 5. Frisst im Laufe des Tages 1500 und während der Nacht noch 500 g rohes Pferdefleisch.

27. 5. Gew. 19100 g. Hat nicht erbrochen, scheint etwas matt. Beim Verlassen des Käfigs schleifen die hinteren Extremitäten etwas nach. Am folgenden Tage, 28. 5., wird diese Erscheinung ebenfalls noch beobachtet, der Hund frisst im Laufe des Tages, wenn auch ohne Appetit etwa 1000 g Fleisch, ist gegen Abend und am folgenden Tage, 29. 5., etwas matter als sonst.

2. 6. Gew. 19000 g. Befinden normal. Säuft 100 ccm 15procentiges Ammonium citricum + 100 Milch; keine Erscheinungen; 3. 6., frisst 5 g in Fleisch gehülltes Ammon. citricum + 450 g Fleisch; keine Erscheinungen bis auf Gewichtsabnahme.

4. 6. Gew. 18200 g, frisst 410 g getrocknetes = 4000 g rohes Pferdefleisch sehr gierig und bleibt ganz gesund.

8. 6. Gew. 19500 g. Erhält 34 g Ammon. citricum in 250 ccm Milch; 10 Minuten später heftiges Erbrechen; erholt sich sehr rasch, frisst etwas Reis, dem ebenfalls Ammon. citr. zugesetzt ist, erbricht aber auch dieses kurze Zeit darauf. Am folgenden Tage normal.

13. 6. Gew. 19700 g, bekommt 15 g Amm. citr. in 100 Milch per Schlundsonde, erbricht nach 5 Minuten. — 15. 6. Gew. 19900 g, bekommt 0,5 g Toluylendiamin. — 16. 6. Gew. 19500 g, 0,5 g Toluylendiamin. — 17. 6. Gew. 19400 g, an den Skleren leichter Icterus. — 18. 6. Gew. 19500 g, Icterus verschwunden, bekommt wieder 0,5 g Toluylendiamin. — 19. 6. Gew. 19100 g, eben merkbarer Icterus der Skleren. — 20. 6. Gew. 19300, Icterus verschwunden.

23. 6. Gew. 18500, bekommt im Laufe von $^1/_2$ Stunde 15 g Ammon. citr. in 300 ccm Milch per Schlundsonde. Da er nicht erbricht, werden nach $1^1/_2$ Stunden abermals 15 g Ammon. citr. in 300 Milch gegeben. Nach $^1/_2$ Stunde und nach $3^1/_2$ Stunden Erbrechen, sonst keine Störung.

Am 4. 7. wird der Hund durch Verbluten getödtet und die Gefässe mit Kochsalzlösung ausgewaschen.

Sectionsbefund: Am Periton. parietale keinerlei Adhäsionen; der obere Theil des Duodenum mit dem r. Leberlappen fest verwachsen; die Ablösung gelingt nur mit Verletzung der Leberoberfläche, stärkere Gefässe sind aber nicht nachweisbar. Bei der Injection füllen sich im Lig. hepato-gastro-duodenale 2—3 kleine Gefässchen, die von der Gallenblase kommen. Ausserdem gelangt aber auch in den über der Ligatur gelegenen Theil der V. portae etwas Masse, und zwar durch ein etwa 1 mm im Durchmesser haltendes Gefäss, welches vom oberen Theil des Duodenums herkommt und unter dem Lig. hepato-duodenale verläuft. Die Fistel hat eine Länge von 11 und eine Breite von 8 mm.

No. III. Bulldogg 21000 g, oper. am 6. 7. 03, getödtet am 8. 10. 03, am 94. Tage nach der Operation.

Vor der Operation erhält der Hund zweimal je 20 g Ammon. citricum in 400 ccm Milch. Die erste Dosis wird gut vertragen, am folgenden Tage aber säuft der Hund nur 250 ccm und erbricht nach 3 Stunden einen Theil der Flüssigkeit.

10 Tage nach der Operation ist der Hund ganz erholt, sein Gewicht beträgt 19800 g. Er erhält 25 g Ammon. citricum in 500 Milch; nach $1^1/_2$ Stunden Erbrechen, sonst keine Erscheinungen. An den folgenden Tagen wird noch wiederholt der Versuch gemacht, Ammonium citricum zum Theil in Milch gelöst mit der Schlundsonde, zum Theil in Gelatinekapseln eingeschlossen einzuführen. Jedesmal erfolgt Erbrechen. und zwar immer in kürzeren Zwischenräumen ohne dass sonst Erscheinungen auftreten.

Am 27. 7., 21 Tage nach der Operation, werden 1750 g rohes Pferdefleisch gegeben. Das Thier bleibt ganz normal, erhält die 3 folgenden Tage zweimal je 1000 g rohes und einmal 250 g getrocknetes = 2000 g rohes Fleisch, nimmt dabei an Gewicht zu und zeigt keinerlei Krankheitssymptome.

Am 3. 8. Gew. 21 200 g. Es werden 0,5 g Toluylendiamin gegeben, ebenso am folgenden Tage. Danach ist keine Spur icterischer Verfärbung der Skleren oder Schleimhäute nachzuweisen. Am 6. 8. wurde ein blutiger Stuhl abgesetzt und der Harn war auffallend dunkel. Gmelin'sche Reaction positiv.

Im Laufe des August wurden noch wiederholte Versuche mit Fütterung von Fleisch sowie mit Beibringung von citronensaurem Ammoniak angestellt, das Resultat war stets das schon oben geschilderte.

Am 21. und 22. 9. werden nochmals je 0,5 g Toluylendiamin verabfolgt. Icterus wird nicht beobachtet, doch kommt es in den folgenden Tagen zu Haematurie, die bis zum 30. 9. anhält. Auch der Koth ist wiederholt blutig. Das Gewicht fällt von 17800 bis auf 15200. Der Hund erholt sich wieder und wird am 9. 10. getödtet.

Sectionsbefund: Der unterste Leberlappen in einer Ausdehnung von ca. 1 cm Breite und 4—5 cm Länge mit dem Duodenum fest verlöthet. Beim Schluss der Injection, als bereits hoher Druck in den Gefässen herrschte, zeigt sich in dem über der Ligatur gelegenen Theil der Porta etwas Masse, welche durch ein quer über das Lig. hepat.-duodenale ziehendes, ca. 1 mm dickes Gefäss dahin gelangt war. Die Venenfistel war 12 mm lang und 9 mm breit.

No. IV. Jagdhund 18900 g, oper. am 28. 7. 03, verendet am 26. 8., am 29. Tage nach der Operation.

Vor der Operation werden zweimal je 20 g Ammon. citr. in 150 ccm Milch per Schlundsonde verabreicht und gut vertragen.

Operation am 28. 7., nach wenigen Tagen ganz erholt, Bauchwunde per primam geheilt.

Am 7. 8., 10 Tage per operationem, 20 g Ammonium citricum in 150 ccm Milch mittelst Schlundsonde. Nach 50 Min. werden etwa 100 ccm einer schleimigen hellen Flüssigkeit mit etwas Speiseresten erbrochen. Am folgenden Tage weniger Fresslust, sonst gar keine Erscheinungen.

Am 10. 8. Gew. 17300 g. Der Hund frisst 1300 g rohes Pferdefleisch, 7—8 Stunden später Erbrechen.

11. 8. Thier ganz frisch, Fresslust vermindert, von 1000 g wurden nur 300 g rohes Pferdefleisch gefressen.

12. 8. Gew. 17 600 g, frisst mit Appetit 100 g getrocknetes = 1000 g rohes Pferdefleisch um 11 Uhr Vormittag. Nachmittag auffallende Mattigkeit, später Erbrechen, Abends starke Aufregung, Unruhe und Bellen.

13. 8. Gew. 17 200 g. Verhalten normal, refusirt Fleisch, nimmt aber gemischte Kost. An den folgenden Tagen ist die Nahrungaufnahme mangelhaft (gemischte Kost, kein Fleisch), das Gewicht nimmt constant ab, dabei scheint aber das Thier munter und frisch. Am 18. u. 19. 8. frisst der Hund ganz geringe Mengen von gekochtem Fleisch (nicht mehr als 100 g).

Am 20. 8. erscheint der Hund sehr matt, erbricht gegen 5 Uhr und in der Nacht. Gew. 16000 g. Nachmittags sehr apathisch, Störungen des Muskelgefühls, (die Extremitäten bleiben in abnormen Stellungen), erhält nur Milch und Semmel.

21. 8. Gew. 15 350 g. Liegt sehr matt im Käfig, hat wenig gefressen, sonst keine Erscheinungen.

22. 8. Gew. 15 300 g. Nimmt etwas Milch, die Nachmittags erbrochen wird, grosse Mattigkeit, schleicht scheu in die Ecke.

24. 8. Gew. 14 450 g. Sehr matt, scheu, reagirt nicht auf Zuruf, sucht sich zu verkriechen, sehr apathisch, der Gang eigenthümlich steif, besonders die hinteren Extremitäten. Nimmt keine Nahrung.

25. 8. Gew. 14 250 g. Liegt eigenthümlich verkrümmt im Käfig (Störung des Lagegefühls?) und leistet gegen das Herausziehen Widerstand. Geht mit ge-



senktem Kopf zumeist links im Kreis, hält den Kopf nach links geneigt und ist nicht zu bewegen, nach rechts zu gehen. Die Bewegungen langsam, tappend, der Gang unsicher, besonders auffallende Steifheit der hinteren Extremitäten, die wie Stelzen aufgesetzt werden, wobei das Thier häufig taumelt und zur Seite fällt. Auf Hindernisse nimmt das Thier keine Rücksicht, auf drohende Annäherung der Hand gegen die Augen kein Blinzeln, keine Abwehrbewegung. Die Augen starr geradeaus gerichtet, zeitweise aber seitlich nach links eingestellt. Beim Versuch den Kopf zurückzuhalten, schnappt der Hund. Starkes Speicheln. Sich selbst überlassen, verkriecht sich das Thier in irgend einen Winkel und bleibt, den gesenkten Kopf gegen die Wand drückend, stehen.

26. 8. Der Hund wird todt aufgefunden.

Section: Der rechte Leberlappen mit der Fistel in breiter Ausdehnung verwachsen. Injection konnte nicht vorgenommen werden, bei genauer Inspection waren keine Collateralen nachweisbar. Die nicht mit Masse gefüllte, sondern in Alkohol conservirte Fistel hat 13 mm Länge und 3 mm Breite.

No. V. Dachshund 12 200 g, oper. am 16. 9., verendet am 16. 10., am 30. Tage nach der Operation.

Operation am 16. 9. Bauchwunde im mittleren Theil eiternd, heilt bald per granulationem.

Am 29. 9. Gew. 10900 g, 13 Tage post operationem, erhält der Hund mit Schlundsonde 5 g Glykokoll in 100 ccm Milch, es treten gar keine Störungen auf.

30. 9. Gew. 11 350 g, ganz frisch, bekommt wieder 5 g Glykokoll per Schlundsonde. Keine Symptome.

1. 10. Gew. 10 650 g, bekommt 15 g Glykokoll in 200 Milch durch die Schlundsonde. Keine Störungen.

2. 10. Gew. 10 200 g, ganz frisch, bekommt abermals 15 g Glykokoll in 200 Milch durch die Schlundsonde.

Nach 2—3 Stunden geringes Erbrechen, Nahrungsaufnahme mangelhaft, geht etwas unsicherer, zeigt aber keine besonderen Symptome. Die Mattigkeit und Appetitlosigkeit dauern noch 2 Tage.

12. 10. Gew. 9700 g, erhält nach 24stündigem Hungern 850 g rohes Pferdefleisch, nach $^3/_4$ Stunden werden etwa 200 g, nach 5 Stunden ungefähr dieselbe Menge erbrochen.

13. 10. Gew. 10 000 g. Im Käfig findet sich in der Frühe wieder erbrochenes Fleisch vor. Der sonst gutmüthige Hund ist bissig und widerspenstig. Angebunden steht er mit eingezogenem Schweif, gesenktem Kopf und eigenthümlich stierem Blick da. Ueber den ganzen Körper verbreitet treten blitzartige Zuckungen auf. Losgelassen will sich der Hund verkriechen, bellt wüthend und fletscht die Zähne, wenn man ihn daran hindert. Die Sensibilität ist intact. Vorgesetztes Fleisch wird beschnüffelt, der Hund verfolgt es mit den Augen, wenn man es entfernt und hält es fest, sobald er seiner wieder habhaft werden kann, beginnt es zu belecken und frisst endlich eine ganz geringe Quantität. Die Zuckungen werden um $10^1/_4$ Uhr plötzlich heftiger, der Hund fällt um und nun beginnen heftige klonische Krämpfe der Extremitäten, Opisthotonus, Kieferkrämpfe, Sekretion schaumigen Speichels, Fletschen der Zähne und wüthendes Bellen. Der Anfall dauert ca. 5 Minuten und hört dann ebenso plötzlich auf. Der Hund bleibt vollständig ermattet auf der Seite liegen, die Athmung sehr frequent, das Bewusstsein erhalten. Die Muskelzuckungen halten an, um 12 Uhr ist ziemliche Erholung eingetreten. Um $12^1/_2$ Uhr versucht der Hund sich aufzusetzen, was nicht gleich gelingt. Er macht zuerst in liegender Stellung Laufbewegungen mit den Vorderextremitäten, kommt endlich in Bauchlage und zieht nun die nach hinten gestreckten unteren Extremitäten nach einigen vergeblichen Versuchen unter sich, kann sich aber nicht aufstellen und fällt

wieder in Seitenlage zurück. Um 2 Uhr hat sich der Hund erhoben, geht herum und stösst dabei nirgends an. Bald darauf erfolgen im Verlaufe von 18 Minuten 3 durch kurze Intervallen getrennte, dem ersten ganz ähnliche Anfälle. $4^1/_2$ Uhr: Der Hund geht mühsam einige Schritte bis er an die Mauer stösst, an der er sich weiterzutasten scheint. Er ist jedoch nicht blind, da er, nachdem er sich niedergelegt hat, auf jede Annäherung mit wüthendem Bellen reagirt. Gegen Abend nur einige Anfälle von Zuckungen. Es gelingt nur schwer, das bösartige Thier in den Käfig zu bringen.

14. 10. Der Hund liegt ruhig eingerollt im Käfig, beim Versuche ihn heraus zu ziehen, wird er bös, bellt wüthend und schnappt. Die Bewegungen sind unsicher, der Gang im Käfig (dunkel) taumelnd, ausserhalb desselben sicherer, der Hund sieht Hindernisse, stösst nicht an. Zeitweise treten plötzlich ataktische Bewegungen auf, die Beine werden viel höher gehoben als nöthig ist, um kleine Hindernisse zu überschreiten. Sich selbst überlassen, verbirgt sich der Hund in einer Ecke und bleibt ruhig liegen. Um 9 Uhr ein kurzdauernder Anfall klonischer Krämpfe ($1—1^1/_2$ Min.), worauf sich der Hund wieder erhebt, um umherzugehen. Um 12 Uhr 25 Min. treten stärkere Zuckungen auf, dann krümmt sich der Rumpf nach der rechten Seite, der Hund fällt und zeigt einen 5 Minuten dauernden Anfall. Im Anfang sind die linken Extremitäten gestreckt, die rechten gebeugt, adducirt und von klonischen Krämpfen befallen. Opisthotonus und Kieferkrämpfe, die Kiefer schlagen hörbar aufeinander. Starke Salivation, Nystagmus. Nach dem Anfall liegt der Hund matt auf der Seite und schliesst die Augen. Bald aber erhebt er sich und geht herum, stösst dabei nur selten an. Um 3 und 6 Uhr ähnliche, 6 und 8 Minuten dauernde Anfälle. Wasser und Nahrung refusirt.

15. 10. Gew. 9400, liegt ruhig im Käfig und lässt sich ohne Widerstand herausnehmen, das Thier ist gutmüthig wie früher, der Gang ganz normal. Säuft Wasser und frisst etwas Brot. Um 9 Uhr 35 Min. fällt der Hund, der unter dem Tisch sitzt, plötzlich um und wird wieder von Krämpfen befallen. Nachdem tonisch-klonische Krämpfe durch etwa 5 Minuten angehalten haben, folgt ein Stadium von Lauf- und Rollbewegungen, dann wieder Krämpfe, die allgemein sind oder nur einzelne Muskelgruppen befallen (Opisthotonus, Krümmung des Rumpfes etc.) und hierauf abermals Laufbewegungen. Während der Krämpfe wird das Maul anfangs weit offen gehalten, dann folgen erst die klonischen Zuckungen der Kiefernmuskeln, dazu treten seitliche Bewegungen der Nackenmuskeln, welche den Kopf des liegenden Thieres heftig auf den Boden schlagen. Die Lider sind weit geöffnet, die Pupillen weit, auf Lichteinfall träge reagirend. In dieser Weise dauern die Anfälle bis 10 Uhr 10 Min. Nach kurzer Ruhe beginnen die Krämpfe wieder, der Hund wird um 10 Uhr 20 Min. mit Aether narkotisirt (ca. 2 Minuten), die Krämpfe hören sofort auf und der Hund schläft ein. Nach dem Erwachen, welches bald erfolgt, liegt der Hund ruhig auf der Seite. Um 10 Uhr 40 Min. steht er auf, geht herum, sauft Wasser, frisst etwas Erdäpfel und Semmel, zeigt sich zutraulich wie früher, beim Gang fällt nur eine gewisse Schwäche auf.

Um 1 Uhr 10 Min. neuerlicher Anfall von ähnlichem Charakter, derselbe wird durch kurze Aethernarkose coupirt. Um $4^1/_4$ Uhr eine Reihe von Anfällen wieder durch Aethernarkose abgeschnitten. Nach $4^3/_4$ Uhr beginnt eine neue Reihe von Anfällen, die um 7 Uhr Abends noch andauern.

16. 10. Gew. 9000 g. Der Hund wird in Krämpfen vorgefunden, die um $9^1/_4$ Uhr noch in geringer Intensität andauern. Narkose. Sowie dieselbe nachlässt, beginnen sofort wieder Zuckungen. Um 10 Uhr 50 Min. werden 0,06 g Morphium subcutan injicirt. Um $1^1/_4$ Uhr tritt der Tod ein.

Section: Das Netz an verschiedenen Stellen am Peritoneum parietale adhärent, ebenso zeigt sich die Leber an ihrer Convexität in grosser Ausdehnung besonders stark an der Gallenblase mit dem Zwerchfell verwachsen. Der unterste Leberlappen ist mit dem über der Fistel liegenden Bindegewebe so innig verklebt, dass bei

der Trennung das Lebergewebe einreisst. Auch das Pankreas ist an der Fistel adhärent.

Bei der Injection können keine grösseren Gefässe nachgewiesen werden. Die Fistelöffnung ist auffallend klein, ihre Länge beträgt $6^1/_2$, ihre Breite 3 mm.

No. VI. Fleischerhund 24800 g, oper. am 23. 10. 1903, verendet am 21. 11. 1903, am 29. Tage nach der Operation.

Operation am 23. 10., Wundheilung per primam.

4. 11. Gew. 21200 g, erhält 160 ccm ca. 1 Jahr altes, steriles Pferdeblut. Keine Symptome.

9. 11. Gew. 20200 g, erhält 500 ccm frisches, defibrinirtes Pferdeblut, 1 Stunde später wird der grössere Theil erbrochen. Der Hund sauft viel Wasser und erbricht in der nächsten Stunde noch zwei Mal. Nachmittags fällt ein fortwährendes unruhiges Wandern des Thieres auf, doch sind die Erscheinungen nicht so klar ausgesprochen, dass man sicher von einer Intoxication sprechen könnte. Um 2 Uhr werden 600 ccm desselben Blutes mit der Schlundsonde eingeführt. Nach 3 Minuten ausgiebiges Erbrechen. Gegen 4 Uhr legt sich der Hund zum Ofen und macht einen kranken, etwas benommenen Eindruck. Um 7 Uhr steigt er auf einen Fauteuil und steht dann zitternd auf den umgekippten Vorderpfoten und fällt 2 Mal kopfüber vom Fauteuil herunter.

10. 11. Gew. 19500 g. Grosse Mattigkeit, erhält um $9^1/_4$ Uhr 500 ccm Pferdeserum. Vormittag werden zeitweise rhythmische Zuckungen der Nackenmuskeln beobachtet.

Um 1 Uhr Einführung von 250 ccm älteren, sterilen Serums und 250 ccm Pferdeblut. Gegen 3 Uhr Erbrechen, um $3^1/_2$ Uhr liegt der Hund wie blöd da und steht oft vor sich hinstarrend in eigenthümlichen Stellungen, erholt sich wieder, geht herum, stösst dabei nirgends an. Gegen 5 Uhr geht der Hund mit gesenktem Kopfe herum, bis er gegen ein Hinderniss stösst. Einmal fällt er beim Gehen plötzlich hin. Bleibt auf den umgekippten Vorderpfoten stehen, in der Kiefermusculatur rhythmische Zuckungen.

11. 11. Um 8 Uhr früh beobachtet der Diener einen Anfall klonischer Streckkrämpfe der Extremitäten mit Opisthotonus, der $^1/_2$ Stunde anhielt. Um 9 Uhr liegt der Hund ganz matt da, um $9^1/_2$ Uhr versucht er sich aus der Seitenlage aufzurichten, kommt dabei auf den Bauch zu liegen, fällt aber sogleich nach der anderen Seite um und nun beginnt wieder ein Anfall (klonische Streckkrämpfe erst der vorderen, dann auch der hinteren Extremitäten, Zuckungen der Schulter- und Kiefermuskeln) von 2—3 Minuten Dauer. Nach je 15 Minuten 2 neuerliche ähnliche Anfälle von etwa 3 Minuten Dauer, die mit einzelnen heftigen stossweisen Zuckungen aufhören. Danach sucht der Hund aufzustehen, nach langer Anstrengung gelingt es ihm, sich auf die Hinterextremitäten zu stellen, wobei die Vorderextremitäten in den Fussgelenken umgekippt sind. Der Hund fällt nach vorne, um sogleich seine Bemühungen wieder anzufangen. Es gelingt ihm jedoch nicht, da er immer wieder umfällt. Es wird nun Aethernarkose eingeleitet, im Beginne derselben kommt es zu typischen Laufbewegungen. Im Verlaufe des ganzen Tages treten zeitweise immer wieder mehr oder weniger heftige Krämpfe auf, theils ohne jede Ursache, theils im Anschlusse an Versuche aufzustehen. Ein solcher Versuch gelingt, der Hund macht einige Schritte, wobei er die Hinterextremitäten auffallend hoch hebt und auf den umgekippten Vorderpfoten steht. Bald schwankt das Thier und fällt wieder hin. Im Laufe des Nachmittags werden 700 ccm Milch in 3 Dosen mit der Schlundsonde eingeführt.

12. 11. Gew. 19000 g. Liegt früh ruhig im Käfig; beim Herausgehen stolpert der Hund über seine Vorderpfoten, fällt und bekommt einen typischen kurzdauernden Anfall, der mit stossweisen Zuckungen abschliesst. Dann erhebt er sich wieder, geht ganz gut, die Hinterextremitäten stark ataktisch hebend. Bald stürzt er wieder hin



und bekommt Zuckungen. Um 11, $11^1/_2$, $1^1/_2$ und um 6 Uhr mehr weniger intensive Anfälle. Zwischen denselben geht der Hund umher, säuft spontan im Verlaufe des Tages fast $1^3/_4$ l Milch.

13. 11. Gew. 18800 g. Erscheint ganz normal, keine Gangstörungen, grosse Fresslust (gemischte Kost), säuft viel Milch. Gegen 11 Uhr ein typischer Anfall.

14. 11. Gew. 20350 g, ganz frisch, sehr hungrig (Reis und Milch). — 15. 11. Gew. 20700 g, ganz normal. — 16. 11. Gew. 21500 g, frisst um 10 Uhr 1000 g rohes hachirtes Rindfleisch. Tagsüber keine Störungen.

17. 11. Gew. 20200 g, frisch, frisst um $9^1/_4$ Uhr wieder 1000 g rohes Rindfleisch. Nachmittags Mattigkeit, geht mit gesenktem Kopf herum, stösst häufig an, stellt sich in Winkel, den Kopf an die Mauer stemmend.

18. 11. Gew. 20100. Etwas matter; um $9^3/_4$ Uhr werden ihm 1500 g rohes Rindfleisch vorgesetzt, wovon der Hund ohne besonderen Appetit 1100 g verzehrt. Um 2 Uhr erfolgt ohne vorausgehendes Erbrechen ein Krampfanfall von dem schon oben geschilderten Charakter. Im Laufe des Nachmittags werden noch zahlreiche Anfälle beobachtet.

19. 11. Gew. 20000 g. Wird früh in Krämpfen im Käfig vorgefunden. Gang sehr unsicher, stösst überall an, wirft einen Sessel um und schiebt denselben mit dem gesenkten Kopf vor sich her. Dann steht er lange in einer Ecke, knickt mit den Vorderbeinen ein und bleibt in dieser Lage längere Zeit, hinten stehend, vorne knieend, den Kopf gegen die Mauer gepresst. Um 11 Uhr erfolgt plötzliche in Anfall von 5 Minuten Dauer. Nach mässig starken tonisch-klonischen Krämpfen in den Extremitäten treten starke Zuckungen im Facialisgebiet ein (Augen- und Mundfacialis). Fletschen der Zähne, Kaumuskelkrämpfe, Salivation und endlich allgemeine heftige Schüttelkrämpfe. Gegen Ende des Anfalls sind die Patellarreflexe stark gesteigert, Tricepsreflexe nicht deutlich. Kurz auf diesen Anfall folgt ein neuer, weniger heftiger. Zuckungen im Gebiete des Augenfacialis und in der Nackenmusculatur auch ausserhalb der Anfälle zu bemerken. 12 Uhr ein mässig starker Anfall.

$4^1/_2$ Uhr: Hund geht herum, stolpert über seine Vorderbeine, stürzt hin und bleibt ruhig liegen. 500 ccm Wasser mit Schlundsonde eingeführt. Aashafter Foetor ex ore. Am Abend erfolgen noch zahlreiche Anfälle.

20. 11. Gew. 19500 g. Liegt matt auf der Seite und zeigt beständige Zuckungen hauptsächlich in den Hinterextremitäten, den Ohren und auch an den Vorderextremitäten. $10^3/_4$ Uhr 500 ccm Milch per Schlundsonde; ca. 11 Uhr ein schwerer Anfall, beginnend mit den erwähnten Zuckungen, dann Laufbewegungen der Hinterextremitäten. Plötzlich setzen heftige allgemeine Krämpfe ein, der ganze Körper wird herumgeworfen, der Kopf heftig gegen den Boden geschlagen, Kaumuskelkrämpfe und starke Salivation. Nach etwa 3 Minuten endet der Anfall mit Streckkrampf der Vorderextremitäten (Spreizung der Zehen). Auch nachher unausgesetzt die oben beschriebenen Zuckungen in den Hinterextremitäten, an den Lidmuskeln und der Schnauze.

4 Uhr Nachmittags. Geht schwankend herum, hebt beim Gehen oft beide Hinterextremitäten zugleich, sodass er nur auf den Vorderextremitäten steht und fällt gleich wieder auf die in halber Beugung gehaltenen Hinterextremitäten zurück, die auch beim Gehen stark zucken. Auffallend ist, dass namentlich der Hinterkörper sehr labiles Gleichgewicht hat und sehr leicht seitlich umfällt. Im Liegen hebt der Hund oft den Kopf und schaut starr in die Luft (Visionen?), macht wohl auch einzelne schnappende Bewegungen, erhebt sich plötzlich und bleibt längere Zeit schwankend stehen. Beim Liegen führt er fast unausgesetzt laufartige Bewegungen mit den Hinterextremitäten aus. Um 5 Uhr werden 500 ccm Milch eingeflösst. Foetor ex ore besteht fort.

21. 11. Gew. 19100 g. Der Hund zeigt Morgens dieselben Zuckungen wie

Tags zuvor, nur stärker ausgesprochen, sie betreffen vorzugsweise die Hinterextremitäten und den Augenfacialis. Die Vorderextremitäten sind meist starr gestreckt. Beim Versuche sich aufzurichten, führen die Extremitäten hülflos zappelnde Bewegungen aus, der Hund schlägt heftig hin und bleibt in oft sehr unbequemen Stellungen liegen. (Bauchlage mit unter die Brust geschlagenen Vorderextremitäten.) Zweimal 500 Milch eingeflösst. Gegen Abend bewusstlos. Athmung verlangsamt.

22. 11. Früh todt und starr.

Sectionsbefund: Die Leber in breiter Ausdehnung über der Fistel mit dem Peritoneum der Därme adhärent. Bei der Injection mit Teichmann'scher Masse füllen sich zahlreiche, theils kleinere, theils grössere Gefässe (bis zu $1^1/_2$ mm Durchmesser) im Lig. hepato-gastro-duodenale, welche zum Theil sicher in die Leber gehen, da das Parenchym derselben stellenweise die Masse in fein geäderter Vertheilung aufweist. Die Fistel ist 11 mm lang und 4 mm breit.

No. VII. Bulldogg 13 400 g, oper. am 3. 12. 03, getödtet am 2. 3. 04, am 90. Tage nach der Operation.

12. 12. Gew. 12 700 g. 9 Tage nach der Operation bekommt er durch die Schlundsonde 100 ccm einer 2,5proc. Natriumbicarbonat-Lösung, dann sofort 7,5 g carbaminsaures Natrium (Doc. Dr. Panzer), das nur eine Spur kohlensaures Natrium enthielt. Wenige Minuten später Urinentleerung, später, nach kurz dauernder Unruhe, hellgelber dünnbreiiger Stuhl. Sonst gar keine Erscheinungen. Am folgenden Tage Diarrhoe.

14. 12. Gew. 12 000 g, erhält 300 ccm frisches defibrinirtes Hundeblut. Nach wenigen Minuten Erbrechen, das sich öfter wiederholt.

15. 12. Gew. 11 500 g. Bekommt 150 ccm defibrinirtes Hundeblut. Erbrechen. Auch in den folgenden Tagen keine Störungen.

22. 12. Gew. 11 900 g. Erhält in 2 Portionen 375 ccm defibrinirtes Hundeblut. Im Laufe des Nachmittags wiederholtes Erbrechen (ca. 6 mal). Gegen Abend erscheint der sonst sehr ausgelassene Hund deutlich deprimirt. Empfindlichkeit auf Nadelstiche herabgesetzt, die Hinterextremitäten etwas steif.

23. 12. Gew. 11 850 g. Frisch; bekommt Vormittags 450 ccm defibrinirtes Hundeblut. Wiederholtes Erbrechen. Geringe Depression. In den folgenden Tagen normal.

4. 1. 04. Gew. 12200 g, erhält 500 g rohes Pferdefleisch. Keine Störungen.

5. 1. Gew. 13 400 g, normal; frisst 1000 g rohes Pferdefleisch. — 6. 1. Gewicht normal; frisst 1000 g rohes Rindfleisch.

7. 1. Gew. 12600. Pferdefleisch wird refusirt; der Hund ist weniger lustig, die Hinterextremitäten etwas steif. Mittag deutlich deprimirt, ebenso Nachmittag, Abends leicht taumelnder Gang.

8. 1. Vormittag noch etwas niedergeschlagen, Nachmittag munter. 14. 1. Gewicht 12 950 g, 500 g rohes Pferdefleisch; normal. — 15. 1. Gew. 13500 g. 600 g rohes Pferdefleisch; normal. — 16. 1. Frisst 1000 g rohes Pferdefleisch, zeigt aber sonst keine Störung. — 17. 1. Erbricht früh, ist weniger lebhaft als sonst und refusirt rohes Pferdefleisch. — 18. 1. Gew. 13000 g, weist Pferdefleisch zurück und ist noch immer etwas deprimirt. — 19. 1. Gew. 13000 g, ganz normal.

28. 1. Gew. 13 600 g, frisst 250 g russisches Fleischpulver = 1250 g Fleisch. Wiederholtes Erbrechen, sonst normal.

29. 1. Gew. 13 400 g, normal; frisst 150 g Fleischpulver. Wiederholtes Erbrechen, sonst keine Störung.

12. und 13. 2. je 0,5 g Toluylendiamin. Es tritt keine Spur von Icterus auf.

26. 2. Gew. 14 000 g, frisst 1100 g rohes hachirtes Pferdefleisch, refusirt am folgenden Tage Fleisch und erbricht.

2. 3. Gew. 13 500 g. $10^1/_2$ Uhr 5 mg Strychnin. nitr. in 250 Wasser per

Schlundsonde. 10 Uhr 44 Min. deutliche Unruhe, $10^3/_4$ Uhr: stürzt plötzlich von heftigem Streckkampf befallen zusammen und verendet nach 2 Minuten.

Ein Controllthier von 10 800 g erhält 4 mg Strychnin in der gleichen Verdünnung um 11 Uhr 47 Minuten. Das Thier erleidet heftige Krampfanfälle um 12 Uhr 8 Minuten und 12 Uhr 29 Minuten, ist aber Abends völlig erholt.

Section: Eine Adhäsion des Duodenalwinkels an der Leber, enthält keine Gefässe und lässt sich leicht lösen. Die Injectionsmasse passirt die Porta auch an der Ligaturstelle. Es lässt sich nicht feststellen, ob die Ligatur schon zu locker angelegt oder erst durch den Injectionsdruck gesprengt worden ist. Die Passage hat einen maximalen Durchmesser von 2 mm.

Die Fistel ist $19^1/_2$ mm lang und $16^1/_2$ mm breit.

No. VIII. Rattlerbastard 19 000 g, oper. am 9. 12. 03, verendet am 11. 3. 04, am 93. Tage nach der Operation.

9. 12. Gew. 19000 g. Operation glatt, Bauchwunde geht zum Theile auf und heilt langsam per granulationem.

14. 1. Gew. 18700 g, frisst 1000 g rohes Pferdefleisch. Keine Störungen. — 15. 1. Gew. 19500 g, frisst 500 g rohes Pferdefleisch. Keine Störungen. — 16. 1. Refusirt Pferdefleisch, ist aber sonst normal.

3. 2. Gew. 18 100 g. Bekommt 20 g Ammon. citr. in 450 ccm Milch und erbricht nach 5 Minuten und nach 20 Minuten ausgiebig. Auch in den folgenden Tagen keine Störung.

12. 2. Gew. 18 000 g, bekommt 0,5 g Toluylendiamin. — 13. 2. Kein Icterus, erhält 0,2 g Toluylendiamin. — 14. 2. Deutlicher Icterus an den Skleren. — 15. 2. Skleren und Bauchhaut stark icterisch.

16. 2. Der Icterus beginnt zurückzugehen. Das Thier ist jedoch traurig und magert stark ab. 20. 2. Gew. 15 200 g, 1. 3. Gew. 13 000 g.

11. 3. Gew. 14000 g. Bekommt um $11^3/_4$ Uhr 6,75 mg Strychnin ($^1/_2$ subcutane letale Dosis berechnet auf 18 kg Körpergewicht) in 100 Wasser per Schlundsonde. 12 Uhr etwas aufgeregt, 1 Uhr Gang spastisch, 4 Uhr todt und starr aufgefunden. Controllhund überlebt.

Section: Nach Eröffnung der Bauchhöhle ist deutlicher Icterus bemerkbar, die Leber fettig degenerirt und deutlich icterisch. Die Fistelgegend stark überwachsen, so dass ihre Freilegung auf dem gewöhnlichen Wege nicht möglich ist. Die Cava muss nach Durchtrennung des Omentum minus ligirt werden. Starke Adhäsionen zwischen Duodenum und r. unteren Leberlappen, in welchen aber keine Gefässe gehen. Bei der Injection füllen sich keinerlei Collateralen, die Leber frei von Masse, die Porta über der Ligaturstelle leer. Die Fistel ist 9 mm lang und $6^1/_2$ mm breit.

No. IX. Bulldogg 14 000 g, oper. am 29. 12. 03, getödtet am 11. 2. 04, am 44. Tage nach der Operation.

Operation am 29. 12. Wundheilung per primam.

8. 1. Gew. 13 800 g, bekommt 425 ccm defibr. Hundeblut. Erbrechen nach $3^1/_2$ Stunden.

9. 1. Gew. 13 900 g, erhält 500 ccm defibr. Hundeblut. Im Laufe des Tages und in der Nacht wiederholtes Erbrechen.

10. 1. Etwas matter, sonst normal.

11. 1. Gew. 13000 g, bekommt 500 ccm defibr. Hundeblut. Nach 25 Minuten geht per anum viel hellrothes Blut ab. Ausgiebiges Erbrechen nach 4 und 5 Stunden.

12. 1. Gew. 12 800 g, erhält 500 ccm defibr. Hundeblut, Erbrechen nach $2^1/_4$ Stunden, schwarzrother flüssiger Stuhl. Nachmittag etwas deprimirt, keine Gangstörungen.



13. 1. Gew. 12 800 g, zeigt keine Störungen.

14. 1. Gew. 13 200 g, frisst sehr gierig 1500 g rohes Hundefleisch. Nach $^1/_2$ Stunde werden davon 700 g erbrochen.

15. 1. Gew. 13 200 g, refusirt Hundefleisch, frisst 350 g rohes Pferdefleisch, erbricht nach $^1/_2$ Stunde, Nachmittag etwas matter, sonst keine Störung.

16. 1. Frisst gierig 1000 g rohes Hundefleisch. Bleibt normal.

17. 1. Früh weniger lebhaft, refusirt Pferdefleisch.

18. 1. Gew. 12 300 g, frisst 750 g rohes Hundefleisch sehr gierig, keine Störung.

3. 2. Erkrankung an Periostitis des Oberkiefers.

11. 2. Bekommt Vormittag 1 mg und Nachmittag 4,5 mg Strychnin per Schlundsonde. 22 Minuten später heftige Krämpfe, von denen er sich jedoch erholt. Ein zweiter Krampfanfall nach 1 Uhr, Blutung aus Mund und Nase. Exitus.

Sectionsbefund: Die ganze Fistelgegend vom absteigenden Duodenum und Pankreas überwachsen. Der an den Pylorus grenzende Theil des Duodenums ist fest mit dem r. Leberlappen verwachsen. Bei der Injection füllt sich ein $1^1/_2$—2 mm starkes Gefäss, welches vom Duodenalwinkel direct in die Leber zieht; ferner einige Gefässe, welche weiter caudalwärts aus dem Duodenum in den unteren Leberlappen übertreten, so dass dieser deutlich Injectionsmasse aufnimmt. Beim Einschneiden in den Lappen sieht man auch in den grösseren Venen in der Tiefe des Parenchyms Masse. Ferner füllt sich eine über den Pylorus ziehende Vene, welche aus einer Magenvene von der kleinen Curvatur her kommt und über den Pylorus in die Tiefe biegt. Bei der Präparation ergiebt sich dann, dass über der Ligatur ein grosses Gefäss von der Stärke der Pancreatico-duodenalis in die Porta mündet; dasselbe stammt aus der V. gastrica dextra.

Die Fistel ist 8 mm lang und $3^1/_2$ mm breit.

No. X. Rattlerbastard 23700 g, oper. am 9. 1. 04, getödtet am 21. 4. 04, am 103. Tage nach der Operation.

Fütterung mit Pferdefleisch, sowie mit russischem Fleischpulver wurde ohne jede Störung vertragen. Nur nach der ersten Fütterung am 5. Tage nach der Operation Erbrechen nach 6 Stunden.

Toluylendiamin 2 Mal zu je 0,5 g verabreicht bewirkt keinen Icterus.

Sectionsbefund: Duodenum und Mesenterium desselben sowie Pankreas leicht mit der Leber und der Fistelgegend verlöthet. Bei der Injection mit rother Teichmannmasse zeigt sich die Porta an der Ligaturstelle durchgängig. Die Durchgängigkeit wird allerdings erst bei sehr hoch gesteigertem Injectionsdrucke erzwungen, so dass es wahrscheinlich ist, dass die Ligatur erst nachträglich in Folge dieses Druckes nachgegeben hat. Die Durchtrittsstelle misst höchstens 2 mm im Durchmesser.

No. XI. Dachshund 6800 g, oper. am 5. 2. 04, verendet am 3. 3. 04, am 27. Tage nach der Operation.

5. 2. Gew. 6800 g. Operation glatt, Bauchwunde eitert im oberen Winkel. — 10. 2. Gew. 6350 g, frisst 250 g rohes Rindfleisch. Keine Erscheinungen. — 12. 2. Gew. 6300, ganz frisch; 7 Tage nach der Operation. Erhält 100 g Fleischpulver mit Milch verrührt. Nach 6 Stunden Erbrechen und deutliche Veränderung des Charakters. Der Hund versteckt sich, knurrt bei Annäherung.

13. 2. Gew. 6300 g, normal, erhält 100 g Fleischpulver wie gestern portionenweise in den Rachen geschoben. Nachmittag Erbrechen, sonst keine Störung.

14. 2., 15. 2. normal.

16. 2. Gew. 6400 g, erhält 500 g rohes Pferdefleisch + 50 g Fleischpulver. Keine Symptome.



17. 2. Gew. 6500 g, erhält 500 g rohes Rindfleisch + 50 g Fleischpulver. Nachmittags Erbrechen, sonst keine Störung.

18. 2. Gew. 6500 g, normal, erhält Vormittag und Abend um 6 Uhr zusammen 500 g rohes Pferdefleisch + 80 g Fleischpulver. 1/4 Stunde nach der zweiten Fütterung Erbrechen. Bleibt auch in den folgenden Tagen normal.

29. 2. Gew. 6200 g, bekommt 0,5 g Toluylendiamin. Deutlicher Icterus nach 48 Stunden. Verendet plötzlich zusammenstürzend am 3. Tage.

Sectionsbefund: Geringe, ohne Verletzung lösbare Adhäsion des Duodenums in der Fistelgegend. Sonst alles frei. Bei der Injection füllen sich nirgends Collateralen. Leber an tiefen Einschnitten vollkommen frei von Masse. Der leberwärts von der Ligatur gelegene Theil der Porta nimmt keine Masse auf. Die Länge der Venenfistel beträgt 8 mm, ihre Breite 6 1/2 mm.

No. XII. Dachshund 9300 g, oper. am 27. 2. 04, getödtet am 6. 5. 04, am 69. Tage nach der Operation.

2. 3. Gew. 6200 g, frisst 50 g rohes Pferdefleisch. Keine Störung. — 3. 3. Gew. 8500 g, frisst gierig 500 g rohes Pferdefleisch. Keine Störung. — 4. 3. Gew. 8550 g, frisst von dem vorgesetzten Pferdefleisch 50 g, sonst kein Futter. Normal. — 5. 3. Gew. 8000 g, frisst wieder nur 50 g Pferdefleisch. Normal.

8. 3. Gew. 8500 g 10 Tage nach der Operation; bekommt um 11 Uhr 200 g Fleischpulver. Nach 6 Stunden ausgiebiges Erbrechen.

9. 3. Gew. 8200 g, zeigt keine abnormen Erscheinungen; 11 Uhr: 200 g Fleischpulver; erbricht einen grossen Theil um 12 Uhr, dann nichts mehr.

10. 3. Gew. 7300 g. Keine krankhaften Erscheinungen.

14. 3. Gew. 9300 g. Bekommt 0,5 g Toluylendiamin. Nach 2 Tagen deutlicher Icterus, der im ganzen 5 Tage anhält. Der Hund dient im Laufe des April zu anderen Versuchen.

6. 5. Gew. 8900 g, erhält 0,07 mg Strychnin in 100 Wasser per Schlundsonde, also die ganze subcutan letale Dosis, 0,75 mg pro Kilo statt wie früher bei den anderen analogen Versuchen nur die Hälfte dieser Dosis. Tod nach 35 Minuten.

Sectionsbefund: Geringe, leicht lösliche Adhäsionen des Duodenums an die Leber. Bei der Injection füllt sich, jedoch erst zu einer Zeit, wo der Druck in der Fistel schon sehr hoch, der über der Ligatur gelegene Theil der Porta und zwar auf dem Wege einiger ca. 1 mm im Durchmesser haltenden, im Lig. hepato-duodenale verlaufenden Gefässchen, welche aus der V. gastrica sin. stammen. Die Füllung des über dem Lig. gelegenen Theiles der Porta ist jedoch schwach. Die Leber an tiefen Einschnitten frei von Masse, nur in einzelnen grösseren Venen eine Spur derselben. Die Fistel ist 15 1/2 mm lang und 13 mm breit.

No. XIII. Dachshund 5000 g, oper. am 18. 3., verendet am 29. 3., am 11. Tage nach der Operation.

In den ersten Tagen nach der Operation munter, seit dem 24. 3. Husten, hört auf zu fressen. — 28. 3. Gew. 4000 g, sehr matt, eitriger Ausfluss aus der Nase, taumelnder Gang. — 29. 3. todt aufgefunden.

Sectionsbefund: Pleuritis bilateralis purulenta. Pneumonie. Das Operationsterrain freiliegend, keine ausgedehnten Adhäsionen. Keine grösseren Collateralen.

No. XIV. Dachshund 11 600 g, oper. am 14. 4., getödtet am 19. 4., am 5. Tage nach der Operation.

14. 4. Operation der Venenfistel und Exstirpation eines ca. faustgrossen Adenoms des r. Hodens.



19. 4. Die Wunde in der r. Leiste per primam geheilt, dagegen die Bauchwunde in ihrer ganzen Ausdehnung eiternd und offen. Plötzlich tritt ein etwa faustgrosser Prolaps der Eingeweide ein. Der Hund wird deshalb getödtet.

No. XV. Dogge 11 500 g, oper. am 18. 4. 04, verendet am 6. 5., am 18. Tage nach der Operation.

18. 4. Operation. Die Porta wird knapp vor Eintritt in die Leber ligirt, da über der Pancr.-duod. noch 2 Gefässe einmünden.

20. 4. Gew. 10 600 g, frisst 100 g rohes Pferdefleisch. Keine Störung.

3. 5. Gew. 9200 g, bekommt 1500 ccm frisches Pferdeserum in drei Portionen. Sonst kein Futter. Kein Erbrechen.

4. 5. Gew. 8600 g, erhält 1050 ccm Pferdeserum, erbricht nach 4 Stunden und ist Nachmittag matt.

5. 5. Gew. 8600 g, sehr matt, kann sich nicht auf den Beinen erhalten, liegt apathisch auf der Seite, auf Nadelstiche schwache Reaction. Athmung langsam, regelmässig. Mittags steht der Hand auf und geht taumelnd einige Schritte, der Kopf ist gesenkt, die Hinterextremitäten werden beim Gehen stark gehoben und steif aufgesetzt. Bald geräth der Hund an die Wand, bleibt mit dem Kopfe gegen dieselbe gelehnt stehen und erbricht. Um 1 Uhr wird dem Hund der Magen ausgehebert und dann 500 ccm Milch eingeflösst. Er befindet sich darauf deutlich besser, stürzt aber bald wieder zusammen und bleibt in ganz unnatürlicher Stellung liegen. Bronchialer Husten. Verdacht auf Pneumonie.

6. 5. Früh moribund, wird durch Chloroforminhalation getödtet.

Sectionsbefund: Ausgebreitete Pneumonie der linken Lunge, beginnende des rechten Unterlappens. Leichte Adhäsionen des Duodenums an der Leber. Grössere Collaterale nicht sichtbar.

No. XVI. Bulldogg 13300 g, oper. am 20. 4. 04, verendet am 26. 4. 04, 6 Tage nach der Operation

an Pneumonie.

No. XVII. Bulldogg 14200, oper. am 23. 4. 04, getödtet am 19. 5. 04, am 26. Tage nach der Operation.

23. 4. Operation. Die Porta sehr eng, das verfügbare Stück kurz, die Cava ungewöhnlich weit. Wundheilung per granulationem.

28. 4. Gew. 12 900, frisst 500 g rohes Pferdefleisch. — 29. 4. Gew. 13 300, frisst 500 g rohes Pferdefleisch. — 30. 4. Gew. 13000, frisst 300 g rohes Pferdefleisch. Es treten keinerlei Symptome auf. — 3. 5. Gew. 13 000 g, erhält 1500 ccm Pferdeserum in 3 Portionen per Schlundsonde. Keine Störung. — 4. 5. Gew. 12 500, bekommt 1000 ccm Pferdeserum, geringes Erbrechen. Keine Symptome. 10. 5. Gew. 12 500 ccm defibr. Pferdeblut in 3 Portionen. Wiederholtes heftiges Erbrechen. — 11. 5. Gew. 12 100, wie Tags vorher, 1500 ccm Pferdeblut. Erbrechen, sonst keine Symptome. — 17. 5. Gew. 11 900 g, 0,5 g Toluylendiamin. — 18. 5. Gew. 11 700 g, deutlicher Icterus der Skleren und an der Bauchhaut. — 19. 5. Gew. 10 500, bekommt 4,9 mg Strychnin nitr. in 100 Wasser ($^1/_2$ subcut. letale Dosis). Nach 15 Min. Streckkrampf und Tod.

Sectionsbefund: An der Leber einige leicht lösliche Anheftungen. Injection: Einige stärkere Gefässe von der Gastrica dextra durch das Lig. hepato-duodenale zur Leber. Der leberwärts von der Ligatur gelegene Theil der Porta bleibt leer. Die Leber zeigt sich auf tiefen Einschnitten frei von Masse. Die Länge der Fistel beträgt 7 mm, ihre Breite $2^1/_2$ mm.

No. XVIII. Dogge 10900 g, operirt am 11. 5. 04, verendet am 17. 6. 04, am 37. Tage nach der Operation.

11. 5. Gew. 10 900 g, Operation. Die zwischen Porta u. A. hepatica liegenden Nerven werden durchrissen.

19. 5. Gew. 9600 g, frisst um 9 Uhr 1000 g rohes Pferdefleisch mit grossem Appetit. Liegt den ganzen Tag matt da und erbricht ausgiebig im Laufe der Nacht.

20. 5. Gew. 9500 g, scheint ganz normal zu sein, ebenso in den folgenden Tagen. — 25. 5. Gew. 9400 g, bekommt in 3 Portionen 1500 ccm frisches Pferdeserum mit der Schlundsonde. Keine Störung. — 26. 5. Gew. 9400 g, bekommt wieder 1500 ccm Pferdeserum in 3 Dosen. Nachmittags geringes Erbrechen. — 27. 5. Gew. 9100 g, hat nicht erbrochen, normal. — 30. 5. Gew. 9100 g, erhält 1000 ccm defibr. Pferdeblut in 2 Dosen. Ausgiebiges Erbrechen 2 Stunden nach der ersten Hälfte. — 31. 5. Gew. 8300 g, erhält 1000 ccm defibr. Pferdeblut auf 3 Mal. Wiederholtes ausgiebiges Erbrechen, grosse Mattigkeit. — 1. 6. Gew. 8200 g, verweigert Nahrungsaufnahme. — 2. 6. Frisst fast nichts, ist matt. 3. 6. Gew. 8300 g, normal. —

7. 6. Gew. 9100 g, bekommt 15 g Glykokoll in 100 Milch per Schlauchsonde. Liegt den ganzen Vormittag ruhig da, erbricht 3 Stunden nach der Einführung des Glykokolls breiige Massen von graubrauner Farbe und setzt gleichzeitig einen gleichgefärbten weichen Stuhl ab.

8. 6. Gew. 8800 g, frisch, bekommt 15 g Glykokoll in 200 Milch. Kein Erbrechen, keinerlei Symptome. — 9. 6. Gew. 8200 g, erhält 110 g Fleischpulver. Keine Störung. — 10. 6. Gew. 8800 g, erhält 180 g Fleischpulver. Keine Störung. — 11. 6. Gew. 8600 g, erhält 60 g Fleischpulver. — Keine Störung.

13. 6. Gew. 9200 g, erhält 200 g Fleischpulver. Keine Störung. 14. 6. Gew. 9000 g bekommt 160 g Fleischpulver und 250 g rohes Pferdefleisch. Erbrechen im Laufe der Nacht.

15. 6. Gew. 8900 g, ganz frisch, refusirt Fleischpulver, doch werden ihm 200 g zwangsweise beigebracht. Kein Erbrechen.

16. 6. Liegt früh bewusstlos auf der Seite, Athmung verlangsamt, oberflächlich. Macht Mittag vergebliche Versuche, sich zu erheben; auf die Beine gestellt, knickt er sofort zusammen, bleibt kraftlos in unnatürlichen Stellungen liegen. Nachmittag Anfall, Laufbewegungen der Vorderextremitäten, Opisthotonus, keine klonischen Krämpfe. Infolge der Laufbewegungen wird der zu Boden liegende Hund im Kreise herumgedreht. 17. 6. Früh todt aufgefunden.

Sectionsbefund: Die Leber in ziemlich weiter Ausdehnung mit Pankreas und Duodenum verwachsen, die Adhäsionen sind auch hier sehr locker, nur am Rande etwas fester. Auch bei stark gesteigertem Injectionsdrucke füllen sich keinerlei Collateralen. Lungen normal. Die Fistel ist $12^1/_2$ mm lang und 5 mm breit.

No. XIX. Dachsbastard 8700 g, operirt am 13. 5. 04, getödtet am 12. VII. 04, am 60. Tage nach der Operation.

13. 5. Operation. Bei der Präparation der Porta werden starke an der A. hepatica gelegene Nerven zerrissen. In den ersten Tagen nach der Operation Husten, der sich bald bessert.

25. 5. Gew. 8100 g, 1000 ccm Pferdeserum in 2 Dosen. Normal. — 26. 6. Gew. 7600 g, 1500 ccm Pferdeserum in 3 Dosen. Normal. — 27. 5. Gew. 7300 g, 400 g Pferdeserum, erbricht gleich darauf den grössten Theil. Bleibt in den folgenden Tagen normal.

30. 5. Gew. 7400 g, 500 ccm frisches defibr. Pferdeblut. Erbrechen nach



$1^1/_2$ Stunden, gleichzeitig halbflüssiger, schwarzroter Stuhl. Nach einer 2. Dosis von 500 ccm Pferdeblut erfolgt sogleich ausgiebiges Erbrechen, das sich noch mehrmals wiederholt.

31. 5. Gew. 7000 g, ganz normal, erhält 1000 ccm Pferdeblut in 2 Dosen. Häufig wiederholtes ausgiebiges Erbrechen, sonst keine Erscheinungen.

1. 6. Gew. 7100 g, frisst nicht, sonst normal. — 2. 6. Frisst wieder. — 8. 6. Gew. 1100 g, 400 g rohes Pferdefleisch. — 9. 6. Gew. 7000 g, 120 g Fleischpulver in 600 Milch. Nachts Erbrechen. — 10. 6. Gew. 7400 g, frisch, 180 g Fleischpulver mit Milch. Nachts Erbrechen. 11. 6. Gew. 7000 g, bekommt 60 g Fleischpulver. Keine Störung. — 13. 6. Gew. 7300 g, erhält 200 g Fleischpulver mit Milch. Bleibt normal. 14. 6. Gew. 7500, erhält 155 g Fleischpulver und 250 g rohes Pferdefleisch. Erbricht im Laufe der Nacht. Sonst keine Störung. — 15. 6. Gew. 7500 g, ganz frisch, refusirt Fleischpulver, es werden ihm jedoch 200 g zwangsweise beigebracht. Kein Erbrechen, bleibt normal. — 16. 6. Gew. 7700 g, 200 g Fleischpulver. — 17 6. Gew. 7900 g, 200 g Fleischpulver. — 18. 6. Gew. 8000 g, 100 g Fleischpulver und 500 g rohes Pferdefleisch. — 19. 6. Gew. 8100 g, 500 g rohes Rindfleisch. — 20. 6. Gew. 8000 g, 100 g Fleischpulver.

Während dieser ganzen Zeit blieb der Hund vollständig normal. 21. 6. Gew. 8100 g, erhält 100 g Fleischpulver + 7,5 g carbaminsaures Ammon (Merck) in 400 Milch. $^1/_2$ Stunde später ausgiebiges Erbrechen. Abends nochmals 100 g Fleischpulver. Keine Störung.

22. 6. Gew. 8000 g, ganz frisch. 1000 g rohes Pferdefleisch durch Einschieben in den Rachen beigebracht. Normal. — 23. VI. Gew. 8500 g, 1000 g rohes Pferdefleisch zwangsweise eingeführt. Befinden ungestört. — 24. VI. Gew. 8300 g, scheint etwas matter, 1000 g rohes Pferdefleisch zwangsweise. Erbricht nach 1 Stunde alles. Im Erbrochenen findet sich neben frischem Fleische auch solches, das in aashaft stinkender Zersetzung begriffen ist.

25. VI. Gew. 7700 g, ganz frisch, hat nicht erbrochen. — 28. 6. Gew. 8000 g, erhält in 2 Dosen (Intervall $2^1/_2$ Stunde) 15 g Ammonium citricum in 500 Milch. Kein Erbrechen, keine sonstige Störung.

12. 7. Gew. 8000 g erhält 3 mg Strychnin ($^1/_2$ subcutan letale Dosis) per os. Nach 2 Stunden plötzlicher Tod nach einem heftigen Anfall.

Sectionsbefund: Ganz zarte Anlötungen des Netzes an einem Leberlappen. Fistelgegend völlig frei von Verklebungen, Duodenum nirgends adhärent. Die Injection ergibt auch bei Anwendung starken Druckes und nach Füllung der Coronarvenen des Magens keinerlei Gefässverbindungen zur Leber weder im Lig. hep. duod. noch anderwärts. Fistel 15 mm lang, 10 mm breit.

No. XX. Bulldogg 15 000 g, oper. am 20. 5., verendet am 26. 5. am 6. Tage nach der Operation.

Sectionsbefund: Ausgebreitete rothe Hepatisation beider Lungen.

No. XXI. Dachshund 5600 g, oper. am 6. 6. 04, verendet am 21. 6. 04 am 15. Tage nach der Operaion.

6. 6. — Operation. 13. 6. Gew. 5200 g, erhält 65 g Fleischpulver. Keine Symptome. – 13. 6. Gew. 5200 g, frisst 250 g rohes Pferdefleisch und 55 g Fleischpulver, erbricht in der Nacht.

15. 6. Gew. 5000 g, erhält 130 g Fleischpulver mit der Schlundsonde; Erbrechen. — 16. 6. Gew. 5200 g, 17. 6. Gew. 5100 g, an beiden Tagen je 100 g Fleischpulver, kein Erbrechen. — 18. 6. Gewicht 5300 g, frisst 250 g rohes Pferdefleisch und erhält 50 g Fleischpulver. — 19. 6. Gew. 5100 g, Diarrhoe; bekommt 250 g Rindfleisch.

20. 6. Gew. 5100 g, sehr matt, erbricht sofort, wie man den Versuch macht, mit Ammonium citricum versetztes Fleisch einzuführen. Nachmittag kann sich der Hund kaum auf den Beinen halten und erbricht wieder sofort beim Einführen von Fleischpulver.

21. 6. tot aufgefunden.

Sectionsbefund: Ausgedehnte fast die ganze Lunge betreffende Hepatisation mit beginnender eitriger Einschmelzung.

Bei der Injection füllt sich im Lig. hepato-duodenale ein ziemlich starker Venenplexus, der Gefässe in die Leber entsendet, welche auch deutlich injicirt ist. Die Fistel ist 6 mm lang, und 3 mm breit.

No. XXII. Pintscher 10100 g, oper. am 18. 10., gestorben am 25. 11. 1904, am 28. Tage nach der Operation.

Wundheilung per primam.

25. 10. Gewicht 8000 g, frisst 500 g rohes hachirtes Pferdefleisch, zeigt Tags darauf grossen Appetit auf Fleisch, frisst aber nur 200 g und ist matt.

27. 10. Gewicht 8000 g. Matt. Zeigt keinen Appetit auf Fleisch, doch werden ihm 300 g Pferdefleisch beigebracht. Es treten keine bemerkenswerthen Störungen ein, doch magert der Hund in den folgenden Tagen ab und ist meist ziemlich matt.

5. 11. Gewicht 7200 g. Sehr matt. Es wird in 30 Minuten eine Lösung von 7 g Glykokoll in 180 ccm Kochsalzlösung in die Vena femor. infundirt. Es treten weder während noch unmittelbar nach der Injection besondere Störungen auf; 2 Stunden nachher liegt der Hund langsam atmend, wie comatös da. Ein Controllhund von 5900 g Gewicht verträgt die Infusion einer Lösung von 6 g Glykokoll in 150 ccm Kochsalzlösung, ohne Störungen aufzuweisen.

6. 11. Gewicht 6800 g. Sehr matt, charakteristische Symptome fehlen. Aashafter Foetor ex ore.

7. 11. Gewicht 7000 g. Frischer als gestern. Beiderseits an der Unterlippe, entsprechend den Eckzähnen je ein Geschwür, welches von nun ab täglich mit 5 proc. Argent. nitr. touchirt wird und sich darauf rasch verkleinert.

11. 11. Gewicht 7500 g. Bekommt 9 g neutralisirtes Ammon. citr. in 250 ccm Milch und erbricht den grössten Theil nach $1/4$ Stunde. Keine Störung.

16. 11. Gewicht 7500 g. Frisst 100 g Fleischpulver, darnach keine Störungen.

17. 11. Gewicht 7300 g. Frisst nur 100 g rohes Pferdefleisch, weitere 400 g werden ihm zwangsweise beigebracht. Nachmittags etwas matt.

18. 11. Gewicht 7000 g. Die beiden Geschwüre an der Unterlippe, welche bereits ganz verheilt waren, sind wieder aufgetreten und werden von nun ab wieder täglich touchirt. Der Hund ist sehr matt, geht mit gesenktem Kopf und stierem Blick, presst manchmal den Kopf an die Wand; keine charakteristischen Gangstörungen. Falsche Stellungen der Extremitäten werden tolerirt. Stuhl lehmfarben, flüssig, stark stinkend, fliesst spontan aus dem After.

Nachmittags ist der Hund noch sehr apathisch, beginnt aber bald zu wandern, wobei keine charakteristischen Gangstörungen beobachtet werden. Kommt der Hund bei seiner Wanderung an eine Thüre, so bleibt er vor derselben stehen, wobei die Schnauze das Hinderniss berührt; er geht erst wieder weiter, wenn man ihn umdreht. Wedelt fast beständig mit dem Schweif, scheint jedoch geistesabwesend und reagirt nicht auf Nadelstiche.

19. 11. Gewicht 7200 g. Ist wieder ganz normal.

25. 11. Gewicht 7100 g. Das Geschwür links verheilt, rechts noch nicht, an der linken Vorderpfote ist ein ähnliches Geschwür aufgetreten. Der Hund bekommt um $1/4$ 11 Uhr 15 g Glykokoll in 200 ccm Wasser per Schlundsonde. Um

12 Uhr Harnentleerung, der Hund knickt zusammen, geht dann schwankend einige Schritte und fällt dann wieder zusammen, dabei tritt ein leichter Krampfanfall auf. Der Hund liegt dann auf der Seite, zeigt partienweise Zuckungen; Reflexe stark gesteigert, bei jeder Berührung der Haut, bei Annäherung der Hand an die Augen (keine Amaurose!) insbesondere bei leichtem Beklopfen der Dornfortsätze zuckt der Hund heftig zusammen. Cornealreflex sehr lebhaft, Pupillenreaction prompt. Auf leichte Nadelstiche Zuckungen. Liegt völlig paretisch auf der Seite, Reflexe gesteigert, Athmung stark verlangsamt.

1 Uhr 20 Min. Auf leichtes Anstossen der Schnauze erfolgt ein Krampfanfall: Beugung der Vorderextremitäten, Streckung der Hinterextremitäten, Opisthotonus, Hebung des Schweifes, dann Zuckungen der Extremitäten, etwas Kothabgang.

$^3/_4$ 2 Uhr Tod.

Sectionsbefund. Die Fistelgegend frei von Verwachsungen, die Duodenalschlinge an einem Leberlappen in einer Ausdehnung von ca. Fingernagelgrösse adhärent, die Adhäsion ohne Verletzung der Leber lösbar. Injection von Gelatine-Berlinerblau. Mit Ausnahme ganz kleiner im Ligament gelegener Gefässchen, keine Collateralen nachweisbar. In der Leber Spuren von Masse. Entsprechend der Adhäsion der Duodenalschlinge ist die angrenzende Randpartie der Leber intensiv blau gefärbt.

Injection rother Teichmann-Masse. Dieselbe füllte auch die feinen, im Ligament durch Gelatine nachgewiesenen Gefässchen. In der Leber war Teichmann-Masse nicht nachweisbar.

Literatur.

1) Biedl u. Winterberg, Beiträge zur Lehre von der Ammoniak entgiftenden Function der Leber. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 88. 1901. S. 140. Siehe daselbst die Litteratur bis 1901.

2) Nencki u. Zaleski, Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Z. f. physiol. Chemie. Bd. 33. 1901. S. 1903.

3) Horodinski, Salaskin u. Zaleski, Ueber die Vertheilung des Ammoniaks im Blute u. den Organen normaler u. hungernder Hunde. Ebenda. Bd. 35. 1902. S. 216.

4) Folin, Eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Harne und anderen thierischen Flüssigkeiten. Z. f. physiol. Chem. Bd. 27. 1902—03. S. 161.

5) Schittenhelm, Zur Methodik der Ammoniakbestimmung. Ebenda. Bd. 39. 1903. S. 73.

6) Krüger u. Reich, Zur Methodik der Bestimmung des Ammoniaks im Harne. Ebenda. Bd. 39. 1903. S. 165.

7) G. Joannovics, Recherches exper. sur la pathogénie de l'ictère. Mémoire cour. par l'Académie royale de méd. de Belgique. Bruxelles 1903.

8) Banti cit. nach Joannovics.

XVIII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Wiener Universität.

Die experimentelle Grundlage der Digitalis-Coffeïn-Medication.

Von

Privatdocent Dr. **Ludwig Braun.**

Die vorliegenden Untersuchungen sind von der klinischen Erfahrung ausgegangen, dass die gleichzeitige Digitalis-Coffein-Darreichung die Zahl der Digitalis-Indicationen vermehrt. Während nämlich Digitalis in einer Reihe von Fällen versagt, ist die Combination Digitalis-Coffein in diesen Fällen wirksam und oftmals im Stande, die unerwünschten Nebenwirkungen der Digitalisstoffe aufzuheben.

Es handelt sich also nicht etwa darum, zu zeigen, dass auch das Coffein ein Herzmittel ist, eine Thatsache, die seit den Untersuchungen von Jaccoud[1]), Dujardin-Beaumetz[2]), Lewis-Shapter[3]), Huchard[4]), Lépine[5]), Riegel[6]) und Becher[7]) aus der Klinik Nothnagel's jedem Kliniker geläufig ist, wiewohl wir uns erst seit den Ausführungen Gottlieb's auf dem 19. Congresse für innere Medicin ein Bild davon machen können, worauf diese Wirkung eigentlich beruht, es handelt sich auch nicht darum, dass man, wie die gangbare Lehre lautet, bisweilen statt Digitalis Coffein darreichen kann. Ich will vielmehr die Thatsache experimentell begründen, dass die gleichzeitige Digitalis-Coffein-Medication eine eigene Stellung in der Therapie der Herzkrankheiten beanspruchen darf.

Es lag nahe, die Erklärung des Befundes von der günstigen Wirkung der Combination Digitalis-Coffein da zu suchen, wo er erhoben worden war, am Krankenbette. Thatsächlich bin ich seit langer Zeit bemüht, Beobachtungen, welche jene Annahme bestätigen, graphisch zu fixiren. Der einwandsfreien klinischen Darstellung dieser Verhältnisse haben sich

1) Jaccoud, Leçons d. clin. méd. 1867.
2) Dujardin-Beaumetz, Leçons d. clin. thérap. B. I.
3) Lewis-Shapter, cit. nach Riegel.
4) Huchard, Bull. génér. d. thérap. B. 103.
5) Lépine, Lyon méd. 1882.
6) Riegel, Verh. d. Congress. f. i. Med. 1884.
7) Becher, Wiener med. Blätter, 1884, No. 21.

jedoch bisher noch nicht überwundene Schwierigkeiten in den Weg gestellt, hauptsächlich darin bestehend, dass man hier mit Blutdruckmessungen und Pulsschreibungen allein, die in die Klinik der Herzkrankheiten schon viel Aufklärung gebracht, aber auch viel Verwirrung getragen haben, nicht auskommt.

Um nun angesichts der so schwierigen und so wichtigen Frage zunächst nur einen Fingerzeig zu gewinnen, habe ich mich dem Thierexperimente zugewandt. Doch auch bei diesem findet man, wenn man die Wirkung von Giften und Giftcombinationen auf den Kreislauf studiren will, zunächst dieselben Complicationen, wie am Krankenbette vor.

Man analysirt daher seit langem schon die Wirkung der Medicamente auf den Thierkörper in der Weise, dass man die Wirkung auf die einzelnen Organe in den Vordergrund stellt.

In meinem Falle handelte es sich in erster Linie um die Fragestellung, wie wirkt die Combination Digitalis-Coffein auf das Herz, die Herzthätigkeit, die Gefässe des Herzens ein.

Das Langendorff'sche Herzpräparat giebt uns die Möglichkeit, am überlebenden Säugethierherzen jede dieser Fragen zu studiren.

Ich habe diese Versuche mit Zustimmung des Herrn Professors Paltauf im Laboratorium desselben ausgeführt. Die Technik der Versuche war die nämliche, die Braun und Mager[1]) seiner Zeit verwendet haben. Ein Theil der Experimente beschäftigte sich mit der Frage der Wirkung der Giftcombination auf die Weite der Kranzgefässe, der zweite Theil mit der Registrirung der Herzthätigkeit unter den gleichen Verhältnissen.

Die Versuchszeit war stets eine kurze — 10 bis 15 Minuten. Ich hatte nämlich gefunden, dass dieser Zeitraum für meine Versuche vollständig genügte. Innerhalb dieses Zeitraumes kommen, wenn einmal die (nicht mitgerechneten) ersten Perioden des stürmischen Durchfliessens vorüber sind, unter sonst gleichen Verhältnissen keine nennenswerthen Schwankungen mehr vor und dieser Zeitraum genügt auch, um den charakteristischen Einfluss der Digitalis, des Coffein und der Digitalis-Coffein-Combination auf die Herzbewegung und die Herzgefässe erkennen zu lassen.

Für Constanz der Temperatur des durchfliessenden Blutes war dadurch gesorgt, dass jedes Auswechseln und Umfüllen, nach dem einmal das Digitalisblut Zutritt erhalten, vermieden wurde. Das Gift selbst — Digitalisdialysat in der nothwendigen Menge von $^1/_2$—1 bis 2 ccm des Originalpräparates, 1 mg Coffein, 1 cg Diuretin oder die Combination der Gifte waren der Blutkochsalzmischung in der einen Flasche zugesetzt. Thermometer im Wasser des Bassins und in den Blutflaschen orientirten jeder Zeit über die Constanz der Temperatur in dem Zeitraume des einzelnen Versuches. — Wir haben es als zweckmässig befunden, mit niedrigeren Temperaturen, 36—38° C., der Durchströmungsflüssigkeit zu operiren.

1) Sitzungsbericht d. Kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. Math.-Nat.-Kl. B. 108. Abth. III. Nov. 1899.



Um den Durchblutungsdruck zu erzeugen, haben wir zumeist die übliche Druckflasche, die präcise functionirt hat, in einigen Fällen auch eine Sauerstoffbombe mit Reductionsventil, verwendet.

Der Druck wurde immer auf der Curve selbst mitverzeichnet. So waren wir sicher davor bewahrt, eventuelle, dennoch eintretende Druckschwankungen zu übersehen. Der Druck hat jedoch thatsächlich innerhalb des Zeitraumes unserer Versuche nur unwesentliche Schwankungen aufgewiesen. Die bisweilen auftretenden, vom Schliessen des elektrischen Relais (des Ventils) herrührenden Druckschwankungen haben die Höhe von 2 mm niemals überschritten. — Jede Aenderung der Durchströmungsgeschwindigkeit konnte unter den geschilderten Verhältnissen um so eher auf die Wirkung des Digitalisdialysats bezogen werden, als ich durch Controlversuche über den Ablauf der Durchströmungscurve unter normalen Verhältnissen, d. h. ohne Giftzufuhr, orientirt war.

Die Messung ist in der Weise vorgenommen worden, dass man das ausfliessende Blut in einen 10 ccm fassenden Messcylinder einfliessen liess und jedesmal den Beginn des Einfliessens, sowie den Zeitpunkt des Vollwerdens des Gefässes auf dem Curvenpapiere selbst verzeichnete. Es war natürlich dafür Sorge getragen, dass nichts von dem ausfliessenden Blute für die Messung verloren ging: das Herz hing in einem Trichter, dessen Rohr mittelst eines Schlauchansatzes in das Messgefäss hineinragte. — Ungenauigkeiten im Einhalten des Intervalls (zumeist 40 Secunden) zwischen je zwei Messungen haben sich, z. B. bei reiner Digitaliswirkung, dadurch ergeben, dass die Durchströmungszeiten immer länger und länger wurden und schliesslich das ursprüngliche Intervall weit überdauerten. Die Sicherheit der erhobenen Befunde erfährt dadurch natürlich keine Einbusse. — Zwischen der letzten Messung vor und der ersten nach der Giftwirkung ist immer mindestens eine Minute verstrichen.

Ich lasse nunmehr zunächst die Versuchsprotokolle der Durchströmungsversuche folgen:

Durchströmungsversuch I.

Die Tabelle stellt die Durchflussmengen unter normalen Verhältnissen, von jedweder Giftwirkung unbeeinflusst dar. Die Messung ist in Zwischenräumen von 40 zu 40 Secunden ausgeführt, nachdem die Durchflusswerte annähernd constant geworden.

Messung	No.	1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	4	Secunden
"	"	2	(10 "	"	"	")	4	"
"	"	3	(10 "	"	"	")	5	"
"	"	4	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	5	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	6	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	7	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	8	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	9	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	10	(10 "	"	"	")	8	"
"	"	11	(10 "	"	"	")	8	"
"	"	12	(10 "	"	"	")	7	"
"	"	13	(10 "	"	"	")	8	"
"	"	14	(10 "	"	"	")	8	"
"	"	15	(10 "	"	"	")	9	"
"	"	16	(10 "	"	"	")	9	"

Durchströmungsversuch II.

Digitaliswirkung ($1^1/_2$ ccm Dialysat)

Vor der Digitaliswirkung.

Messung	No. 1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	7	Secunden
„	„ 2	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„ 3	(10 „	„	„	„)	8	„
„	„ 4	(10 „	„	„	„)	8	„
„	„ 5	(10 „	„	„	„)	8	„
„	„ 6	(10 „	„	„	„)	8	„
„	„ 7	(10 „	„	„	„)	9	„

Nach der Umschaltung auf Digitalisblut.

Messung	No. 1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	8	Secunden
„	„ 2	(10 „	„	„	„)	13	„
„	„ 3	(10 „	„	„	„)	15	„
„	„ 4	(10 „	„	„	„)	22	„
„	„ 5	(10 „	„	„	„)	31	„
„	„ 6	(10 „	„	„	„)	43	„
„	„ 7	(10 „	„	„	„)	79	„

Die Messungen sind von 40 zu 40 Secunden vorgenommen.

Messung	No. 4	(nach	der	Umschaltung)	60	Sec.	nach der vorhergehenden Messung
„	„ 5	„	„	„	60	„	
„	„ 6	„	„	„	100	„	
„	„ 7	„	„	„	160	„	

Durchströmungsversuch III.

Digitaliswirkung (2 ccm Dialysat)

Vor der Digitaliswirkung.

Messung	No. 1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	8	Secunden
„	„ 2	(10 „	„	„	„)	10	„
„	„ 3	(10 „	„	„	„)	10	„
„	„ 4	(10 „	„	„	„)	10	„

Nach der Umschaltung auf Digitalisblut.

Messung	No. 1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	11	Secunden
„	„ 2	(10 „	„	„	„)	11	„
„	„ 3	(10 „	„	„	„)	$13^1/_2$	„
„	„ 4	(10 „	„	„	„)	$15^1/_2$	„
„	„ 5	(10 „	„	„	„)	18	„
„	„ 6	(10 „	„	„	„)	18	„
„	„ 7	(10 „	„	„	„)	25	„
„	„ 8	(10 „	„	„	„)	31	„
„	„ 9	(10 „	„	„	„)	42	„
„	„ 10	(10 „	„	„	„)	$53^1/_2$	„
„	„ 11	(10 „	„	„	„)	65	„

Die Messungen sind von 40 zu 40 Secunden vorgenommen.

Messung	9	(nach	der	Umschaltung)	60	Sec.	nach der vorhergehenden Messung
„	10	„	„	„	60	„	
„	11	„	„	„	100	„	

Durchströmungsversuch IV.

Digitalisdialysat $1\frac{1}{2}$ ccm + Coffein 0,001.

Vor der Digitalis-Coffeinwirkung.

Messung	No.	1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	$3\frac{1}{2}$	Secunden
„	„	2	(10 „	„	„	„)	$4\frac{1}{2}$	„
„	„	3	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„	4	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„	5	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„	6	(10 „	„	„	„)	$5\frac{1}{2}$	„
„	„	7	(10 „	„	„	„)	6	„

Nach der Umschaltung auf Digitalis-Coffeinblut.

Messung	No.	1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	5	Secunden
„	„	2	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„	3	(10 „	„	„	„)	7	„
„	„	4	(10 „	„	„	„)	8	„
„	„	5	(10 „	„	„	„)	$8\frac{1}{2}$	„
„	„	6	(10 „	„	„	„)	10	„
„	„	7	(10 „	„	„	„)	$10\frac{1}{2}$	„
„	„	8	(10 „	„	„	„)	11	„
„	„	9	(10 „	„	„	„)	$12\frac{1}{2}$	„

(Zwischen je 2 Messungen ein Zeitraum von 40 Secunden).

Durchströmungsversuch V.

Digitalisdialysat 2 ccm + Coffein 0,001.

Vor der Digitalis-Coffeinwirkung.

Messung	No.	1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	3	Secunden
„	„	2	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„	3	(10 „	„	„	„)	6	„
„	„	4	(10 „	„	„	„)	7	„

Nach der Umschaltung auf Digitalis-Coffeinblut.

Messung	No.	1	(10 ccm	sind	durchgeflossen	in)	6	Secunden
„	„	2	(10 „	„	„	„)	7	„
„	„	3	(10 „	„	„	„)	9	„
„	„	4	(10 „	„	„	„)	9	„
„	„	5	(10 „	„	„	„)	10	„
„	„	6	(10 „	„	„	„)	11	„
„	„	7	(10 „	„	„	„)	13	„
„	„	8	(10 „	„	„	„)	15	„
„	„	9	(10 „	„	„	„)	17	„

(Zwischen je 2 Messungen vor der Umschaltung ein Zeitraum von 40 Secunden, nach der Umschaltung je 1 Minute.)

Wenn wir die Durchströmungsversuche I—III betrachten, so erkennen wir den unbestreitbaren gefässverengenden Einfluss des Digitalisdialysats. Während die Füllungszeit für den Messcylinder in den ersten 15 Minuten nach dem Eintritte der constanteren Werthe ohne Giftzufuhr den Zeitraum von 10 Secunden niemals überschritt (Versuch I), finden wir in den Protokollen, welche die Digitaliswirkung illustriren, Zahlen wie 65 und 79 (Secunden). Es ist somit kein Zweifel darüber

möglich, dass das Digitalisdialysat eine mächtige constrictorische Wirkung auf die Kranzgefässe ausübt. Dies erhellt übrigens auch schon aus der blossen Inspection, denn das vorher hellrothe Herz wird unter Digitalisdialysat-Wirkung deutlich blass, die strotzend mit Blut gefüllten Kranzgefässe werden sichtlich verengt.

Betrachten wir hingegen die Protocolle der Versuche mit Digitalis-Coffein (Durchströmungsversuche IV und V), so sehen wir, dass die Menge des Blutes, welches die Kranzgefässe passirt, eine bei weitem grössere ist, als wenn die entsprechende Digitalisdosis allein auf das Herz einwirkt.

Das Coffein macht auch bei letalen Digitalisdosen diese seine Gegenwirkung deutlich geltend, bei den kleinsten Digitalisdosen, die eben noch vasoconstrictorische Eigenschaften zu entfalten vermögen, hebt es die Gefässverengerung vollständig auf.

Coffein ist also im Stande, die vasoconstrictorische Componente der Digitaliswirkung mehr oder weniger zu beseitigen.

Eine ähnliche Wirkung, die mir jedoch nicht immer gleich sicher schien, übt auch das Diuretin auf die Kranzgefässe aus.

Wie verhält sich nun bei dieser combinirten Wirkung das Herz?

Die Herzthätigkeit wurde durch „Häkchenschreibung“ registrirt; das Häkchen steckte in der Herzspitze. Der Druck wurde auch bei diesen Versuchen immer mitgeschrieben.

Meine Absicht war ursprünglich, die denkbar geringsten Vergiftungserscheinungen durch Digitalis zu bewirken und zu studiren, ob sich dieselben durch Coffeinwirkung würden beseitigen lassen. Dies war jedoch unausführbar, weil Erscheinungen, die man als dem leichtesten Vergiftungsgrade entsprechend zu bezeichnen hat, z. B. Tonusschwankungen, am Langendorff'schen Herzpräparate, selbst unter den exactesten Versuchsbedingungen, auch spontan auftreten können und daher niemals sicher als Vergiftungserscheinung zu qualificiren sind. Doch scheint es mir, dass bereits 1 ccm Digitalisdialysat eine Verstärkung der Tonusschwankungen herbeiführt. — Nimmt man zu diesem 1 ccm Digitalisdialysat 1 mg Coffein, so sieht man die Tonusschwankungen sich vermindern oder verschwinden. — Es musste also zu grösseren Digitalisdosen gegriffen und die kleinste Dosis, deren Folgen für das Herz schliesslich immer letale sind, als Ausgangspunkt für die Versuche genommen werden. Zu dieser Dosis wurde dann das Coffein hinzugefügt.

In sicherlich mehr als hundert Versuchen mit Digitalis am Langendorff'schen Herzpräparate habe ich den Eindruck gewonnen, dass Arythmien (Neigung zu systolischen Dauerzuständen), die einmal nach Digitaliszufuhr eingetreten sind, niemals wieder spontan von regulärer Herzaction abgelöst werden. Ich darf daher den Schluss wagen, dass das Verschwinden solcher Arythmien in Digitalis-Coffein-Combinationsversuchen auf den Einfluss des Coffeins zu beziehen ist.

Die Lebensdauer der mit Digitalis vergifteten Langendorff'schen Herzpräparate wird durch die gleichzeitige Coffeinzufuhr entschieden verlängert.

Es kann den Beweiswerth derartiger Versuche nicht einschränken,

dass solche Herzen nach letalen Digitalisdosen trotz Coffein zu Grunde gehen. Das Coffein ist ja kein Antidot der Digitalis im wahren Sinne des Wortes, es hebt nur eine der Giftwirkungen derselben auf. Für die grosse Bedeutung der gleichzeitigen Coffeinzufuhr und der Beseitigung dieser Digitaliswirkung spricht aber der Umstand, dass ein Herz, welches Digitalis allein erhalten hatte, schon bewegungslos war, noch ehe der dritte, der vierte Theil des Inhaltes der Giftflasche — $1^1/_2$ oder 2 ccm Digitalisdialysat in 250 ccm Blutkochsalzgemisch — seine Kranzgefässe passirt hatte; war aber in der Giftflasche neben der entsprechenden Digitalisdosis auch 1 mg Coffein enthalten, so schlug das Herz kräftig weiter, wiewohl eine zumindest dreimal so lange Zeit verstrichen war und noch dazu eine bei weitem grössere Digitalisdosis ihre Wirkung hatte entfalten können.

Durchleitung von Normalblut allein ändert nichts an den Vergiftungserscheinungen. Die eintretende Besserung ist also entschieden Coffeinwirkung.

Soll die Coffeinwirkung in der beschriebenen Weise zu Stande kommen, so müssen die beiden Gifte gleichzeitig in das Herz gelangen. Man kann ein mit Digitalis vergiftetes Herz durch nachträgliche Coffeinzufuhr entweder gar nicht oder nur in kaum nachweisbarer Weise beeinflussen[1]), man kann es auch nicht durch vorausgehende Coffeinzufuhr widerstandsfähiger gegen die Digitaliswirkung machen.

Ich führe nunmehr einige meiner Versuche protokollarisch an:

Versuch I. Typisch verlaufende Digitalisvergiftung.
2 ccm Digitalisdialysat.

Ausgezeichnet schlagendes Herz. Vor der Umschaltung vollkommen regelmässig schlagend, bis 70 mm Amplitudengrösse, Frequenz 16 in 5 Secunden.

Nach der Umschaltung.

1. Minute:	Ampl.	65	mm,	Frequenz	17—19,	regelmässig.
2.	„	„ 55	„	„	20	deutliche Tonusschwankungen, bis auf 30 mm Amplitudengrösse, bis zu acht Schlägen oberhalb der Abscisse verharrend.
3.	„	„ 40	„	„	23	regelmässig, Tonusschwankungen (40—20) der Schreiber sinkt nicht mehr auf die Abscisse herab.
4.	„	„ 15—17	„	„	19,	Der Fusspunkt der Curve verbleibt zumindest 15 mm oberhalb der Abscisse, Arythmie, Andeutung von Gruppenbildung mit alternirenden Schlägen unregelmässig abwechselnd.
5.	„	„ 5—9	„	„	19	Der Schreiber bleibt immer mehr von der Abscisse entfernt. Gruppen.
6.	„	„ 1—4	„	„	15	(schwer zählbar). Regellose Arythmie.
7.	„	„ 1	„	„	9	Regellose Arythmie.

1) Eine diesbezügliche Curve enthält die bereits citirte Publication von Braun und Mager. Fig. 40.

Noch während der 7. Minute nicht mehr messbare Herzcontractionen, schliesslich systolischer Herzstillstand.

Versuch II. Typisch verlaufende Digitalisvergiftung.

2 ccm Dialysat.

Ausgezeichnet schlagendes Herz. Andeutung von Alterniren, die Differenzen der Amplituden jedoch 1 mm nicht übersteigend, 9—10 mm, Frequenz 14 = (5 Sec.)

Nach der Umschaltung.

30 Sec.,	Ampl.	13—14 mm,	Frequenz	14	Regelmässig.
60 „	„	13—14 „	„	14	„
90 „	„	13 „	„	14	„
120 „	„	11—13 „	„	13	„ alternirend.
150 „	„	10 „	„	7	„
210 „	„	12 „	„	6	Unregelmässig intermittirend.
270 „	„	8—12 „	„	10	Arythmie, Gruppen, Extrasystolen.
330 „	„	4—12 „	„	11	„ „ „
390 „	„	3—8 „	„	11	Gruppen, syst. Dauerzustände. Andeutung von Plateaubildung.
450 „	„	3—7 „	„	11	Andeutung von Plateaubildung, die Curve hat sich immer mehr von der Abscisse nach aufwärts entfernt.
540 „	„	3—7 „	„	11	
600 „	„	2—4 „	„	11	Idem.
630 „	Herz systolisch stillstehend.				

Versuch III.

Digitalisvergiftung. 1 ccm Dialysat.

		Ampl.	Frequenz
	Vor der Umschaltung regelmässig alternirend	25 u. 32	26
30 Sec.	Nach „ „ „ „	55—68	23
60 „	„ „ „ Tonusschwankungen wechselnd zwischen	15 u. 35	20

Regelmässige Schlagfolge.

Dieser Zustand bleibt mit geringer Abnahme der Amplitudengrösse bis zum Abbrechen des Versuches — nach $^1/_4$ Stunde — bestehen.

Dieser Versuch illustrirt die bereits erwähnte Thatsache, dass die Vergiftungserscheinungen nach kleiner Digitalisdosis nichts anderes sind, als die Verstärkung von eventuell spontan auftretenden Symptomen. Der entsprechende Gegenversuch ist in No. VII gemacht worden, wo die Zufuhr von Digitalis+Coffeïn ohne Effect blieb, wiewohl eine grosse Digitalisdosis — 1 ccm direct ins Herz injicirt — angewendet worden war. Eine Wirkung trat erst ein, nachdem ich, da die Zeit, innerhalb deren Digitalisvergiftungs-Erscheinungen aufzutreten pflegen, bereits verstrichen war, die Injection mit Digitalis allein wiederholt hatte.

Versuch IV.

Digitalisdialysat $1^1/_2$ ccm + Diuretin 0,015.

		Ampl.	Frequenz
Regelmässig schlagendes Herz		35—37	11
30 Sec. Nach der Umschaltung		40—45	18—19
60 „ „ „ „	wesentliche Tonusschwankungen	40—6	19—20

Im Verlaufe des Versuches kehrt sodann durch mehrere Minuten völlig regelmässige Herzaction wieder.

Ampl. 20—30—35 Frequenz 14—15—20 schwankend

und hieraufin regelmässig — bis zum Abbrechen des Versuches — alternirende Herzaction übergehend.

Versuch V.

Digitalisdialysat $1^1/_2$ ccm + Coffein 0,001.
Regelmässig schlagendes Herz.

	Amplituden	Frequenz	
Vor der Umschaltung	29—30 mm	20	
30 Sec. Nach der Umschaltung	22—23 „	20	
60 Sec. Nach der Umschaltung	21—23 mm	20	
90 „ „ „ „	25 „	20	
120 „ „ „ „	23 „	20	
150 „ „ „ „	12—1 „	?	Frequenz wegen hochgr. Arythime u. syst. Dauerzustände nicht bestimmbar.
180 „ „ „ „ bis 340 „ „ „ „	35—10 „	18—20	Tonusschwankungen
Von da ab bis 390 Sec. Nach der Umschaltung	15—18 „	18	Vollkommen regelmässig alternirende Herzaction. Die Vergiftungserscheinungen vollkommen verschwunden.

Hierauf kehrt bis zum Abbrechen des Versuches die Herzaction wieder, die von der 180. bis zur 340. Secunde n. d. U. bestanden hatte. Amplitudengrösse langsam, allmählich abnehmend, Frequenz unverändert.

Versuch VI.

Digitalisdialysat 2 ccm + Coffein 0,001.

Vollkommen regelmässig schlagendes Herz. Vor der Umschaltung 18—23 mm Amplituden, Frequenz 25.

Nach der Umschaltung:

30 Sec.	Ampl.	18 mm,	Frequenz	22	regelmässig.
1 Min.	„	10—14 „	„	21	„
90 Sec.	„	6—9 „	„	22	Neigung zur Gruppenbildung und zu alternirender Herzaction.
2 Min.	„	12—15 „	„	21	alternirende 12 u. 15 mm Amplituden.
150 Sec.	„	10—17 „	„	18	Gruppenbildung, halbsystolische Contractionen (Extrasystolen).
3 Min.	„	10—16 „	„	17	idem.

Von der Mitte der 4. bis annähernd zur 5. Minute sind die Vergiftungserscheinungen vollkommen verschwunden.

	Ampl.	18 mm,	Frequenz	21	vollkommen regelmässige Herzaction, erst von dem 3. Drittel der 5. Minute angefangen leichte Tonusschwankungen aufweisend.
6 Min.	„	6—14 „	„	20	Gruppenbildung, zahlreiche Extrasystolen.

Das Herz hat in dieser Form (der 6. Min.) bis zum Abbrechen des Versuches 1 Viertelstunde weiter geschlagen.

Versuch VII.

Digitalis-Coffein.

	Ampl.	Frequenz
Regelmässig alternirend schlagendes Herz	15 u. 17	26
Injection 1 ccm Digitalis + 0,002 Coffein.		
30 Secunden darauf regelmässig alternirend	15 u. 16	24
60 „ „ regelmässig, Andeutung von Tonus-	14—15	24—25
90 „ „ schwankungen, Amplituden von 14 zu 15	14—15	24—25
120 „ „ schwankend	14—15	24—25
Nach 180 Secunden 2. Injection 1 ccm Digitalis allein		
Unmittelbar vor der Injection, regelmässig alternirend	15—16	24
Durch 19 Secunden nach der Injection regelmässig alternirend	15—16	24
Von der 20. Secunde durch 70 Secunden, von unregelmässig sich wiederholenden, vereinzelten Extrasystolen unterbrochen	10—11	11
Dann wieder durch ungefähr 5 Minuten	15—16—17	19

Versuchsdauer im Ganzen 15 Minuten weit übersteigend. Beim Abbrechen des Versuchs regelmässig alternirende Herzaction.

Ampl. 4—7, Frequenz 32.

Diese Versuche zeigen, dass die Combination Digitalis-Coffein in Bezug auf die Herzwirkung der blossen Digitaliszufuhr gegenüber insofern für das Herz günstig ist, als

1. die Tonusschwankungen beseitigt werden, welche auftreten, wenn man Digitalis allein zuführt,
2. die Arythmien behoben werden, und
3. die Lebensdauer des durch Digitalis vergifteten Herzpräparates verlängert wird, wenn auch das Coffein nicht im Stande ist, das Herz vor dem schliesslichen (durch Digitalis bedingten) Absterben zu bewahren (und zwar stirbt das Digitalis-Coffein-Herz im Gegensatze zu dem Digitalis-Herzen in schlaffem Zustande ab).

Die erste Gruppe von Versuchen hat uns gelehrt, dass die Digitalis-Coffein-Combination die durch Digitalis allein herbeigeführte Verminderung der Blutmenge in den Kranzgefässen aufhebt, die zweite Gruppe hat uns gelehrt, dass diese Combination auch die Herzthätigkeit günstiger beeinflusst, als Digitalis allein. Daraus können wir den Schluss ziehen, dass die bessere Durchblutung des Herzens, wie sie durch die Combination Digitalis-Coffein gegeben wird, auch die Ursache für die Verbesserung der Herzthätigkeit ist.

Der Zusammhang zwischen der Blutfüllung der Kranzgefässe und der Herzthätigkeit ist bereits von mehreren Autoren hervorgehoben worden. Langendorff[1]), Magrath und Kennedy[2]), Schirrmacher[3]) und Oswald Loeb[4]) haben diese Verhältnisse studirt und gefunden,

1) Pflüger's Arch. B. 61.
2) Journ. of experim. med. 1897.
3) Inaug.-Dissert. cit. nach Loeb.
4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 51.

dass die Frequenz des Herzschlags nur wenig von der Durchblutungsgrösse beeinflusst wird, dass aber die einzelne Herzcontraction bei stärkerer Durchblutung sogleich an Umfang zunimmt und dass andererseits bei Herabsetzung des Durchflusses die Pulshöhen allmählich abnehmen.

Langendorff[1]) hat auch darauf hingewiesen, dass sich Herzarbeit und Stromstärke in den Kranzgefässen gegenseitig beeinflussen. Steigt nämlich bei erhöhter Herzleistung der Blutdruck in der Aorta, so strömt das Blut unter höherem Drucke in die Kranzgefässe ein und die Speisung der Herzmusculatur nimmt zu. Dadurch wird dem Herzen aber auch die Möglichkeit erleichtert, dauernd gegen den erhöhten Aortendruck zu arbeiten. Und umgekehrt: Das Herz schädigt seine eigene Blutversorgung, wenn die Herzkraft sinkt.

Die Digitaliswirkung enthält nun neben begünstigenden auch der Herzkraft ungünstige Factoren. Sie setzt sich im therapeutischen Stadium[2]) zusammen aus Herzwirkung, Gefässwirkung und Vaguswirkung. Die Steigerung der Herzarbeit hat Steigerung der Pumparbeit des Herzens, d. h. Vergrösserung des Schlagvolums, sowie Verstärkung der Contractionskraft des Herzens und Pulsregulirung, d. h. Verbesserung der Herzarbeit, die Gefässwirkung Blutdrucksteigerung durch Erhöhung des Gefässtonus, resp. Vasoconstriction, die Vaguswirkung Pulsverlangsamung zu Folge. Von diesen vier Factoren sind der erste, zweite und vierte[3]) der Coronarcirculation direct günstig, der dritte direct ungünstig, weil an der Vasoconstriction auch die Kranzgefässe sich betheiligen. Und dieser ungünstige Factor wird eben durch Coffein eliminirt.

So günstige Bedingungen wie die Combination Digitalis-Coffein kann also Digitalis allein niemals herbeischaffen, denn es bleiben nach Digitalis-Coffeinzufuhr trotz des erhöhten Aortendruckes, resp. bei erhöhtem Aortendruck, die Kranzgefässe weit, ja sie werden sogar erweitert. —

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob die Steigerung der Blutströmungsgeschwindigkeit in den Kranzgefässen nicht etwa durch die Beschleunigung des Herzschlags allein bedingt wird, die sich als Coffeinwirkung oftmals deutlich bemerkbar macht. Dies ist jedoch nicht der Fall, denn die Vermehrung der Durchblutung ist auch dann zu sehen, wenn die Verbesserung der Herzthätigkeit wegen des schlechten Herzzustandes nicht mehr in die Erscheinung tritt. Dort, wo das Herz von vornherein hochgradig mit Digitalis vergiftet ist, kann Coffeinzufuhr wohl die Durchflussmenge vergrössern, nicht aber auf die Herzthätigkeit einen nennenswerthen Einfluss ausüben.

In der Literatur finden sich über die Wirkung des Coffeins auf die Coronargefässe mehrfache Angaben von Hedbom[4]), Braun und

1) Pflüger's Archiv. B. 66.

2) Das toxische Stadium der Digitaliswirkung kommt für die Klinik nicht in Betracht.

3) Durch Verlängerung der Diastolen wächst die Füllungszeit der Kranzgefässe.

4) Skandin. Arch. f. Phys. B. 8.

Mager[1]), sowie von Loeb[2]). Die bereits von Hedbom[3]), Braun und Mager[4]) beschriebene Wirkung des Coffeins auf die Kranzgefässe hat jüngst in genauer Weise Loeb erörtert, als ich bereits seit Langem mit der vorliegenden Untersuchung der Digitalis-Coffeinwirkung beschäftigt war. Loeb hat gefunden, dass die Gefässweite unter Coffeineinfluss in einwandsfreien Versuchen völlig gleichbleiben kann; in einzelnen Versuchen fand sich hingegen eine deutliche, wenn auch geringe Beschleunigung des Blutstromes. Loeb lässt sogar die Frage offen, ob diese Beschleunigung auf einer Gefässerweiterung durch das Gift beruht oder auf die Beförderung des Blutstromes durch die gesteigerte Herzthätigkeit zu beziehen ist. Nach Theobromin war die Blutversorgung des Herzens viel deutlicher ausgesprochen, als beim Coffein. Auch hier liess sich aber nicht mit Sicherheit entscheiden, ob man es mit einer directen Gefässerweiterung durch das Mittel zu thun habe oder ob die Steigerung der Durchblutung auf dem secundären Einflusse der frequenteren Herzthätigkeit beruhe.

Loeb hat also am Coffein keine sicher, zumindest aber keine zuverlässig gefässerweiternde Wirkung finden können. Es kann auch sein, dass diese Wirkung gar nicht zu den direkten Coffeinwirkungen gehört. Ich konnte hingegen eine Verbesserung des Durchflusses und der Herzthätigkeit durch Coffein bei vorangegangener und bei bestehender Digitalisvergiftung nachweisen. Was sich demnach als vollkommen feststehend erwiesen hat, ist der Befund, dass die Combination Digitalis-Coffein gegenüber Digitalis allein auf die Kranzgefässe in hohem Maasse erweiternd einwirkt.

Die Frage, ob die günstige Wirkung der Digitalis-Diuretin-Combination nicht möglicher Weise eine Gefässwirkung sei, hat meines Wissens bisher nur Robert Breuer[5]) erwogen, indem er von der Diuretinmedication der Stenocardie ausging. Er sagt hierüber Folgendes: „Sollte nicht die bekannte auffallend günstige Wirkung der Combination Digitalis-Diuretin auch bei solchen Zuständen von Herzinsufficienz, die ohne wesentliche Oedeme einhergehen, sich dadurch erklären, dass das Theobromin die Wirkung der Digitalis auf die Gefässe herabsetzt, während die Wirkung auf den Herzmuskel bestehen bleibt?“

Es ist klar, dass der Befund von der günstigen Wirkung der Digitalis-Coffein-Combination eine practische Nutzanwendung zulässt, die viel weiter reicht, als man von vorneherein meinen möchte. Und in der That kann man bei Stenocardikern mit Herzinsufficienz ersten Grades, bei manchen Formen von Mitralstenose, bei Aortikern, bei Arteriosklerotikern mit Aortenklappen-Insufficienz, schliesslich in vielen Fällen, wo trotz vorsichtig erwogener Indicationsstellung die Digitalis versagt, mit Vortheil von dieser Medication Gebrauch machen. Ich werde die sich

1) l. c.
2) l. c.
3) l. c.
4) l. c.
5) Münch. med. Wochenschr. 1902.

diesbezüglich ergebenden klinischen Erwägungen an anderer Stelle darlegen. —

Ich habe also gezeigt, dass die Digitalis-Coffein-Combination günstiger wirkt als Digitalis allein, dass sie günstiger wirkt, weil sie den Coronarkreislauf zumindest unbeeinflusst lässt, in der Mehrzahl der Fälle sogar in hohem Maasse fördert, während durch Digitalis allein der Coronarkreislauf entsprechend der vasoconstrictorischen Wirkung des Mittels jedenfalls beeinträchtigt wird. —

XIX.

Aus der II. med. Universitätsklinik in Berlin.

Versuch einer experimentellen Begründung des Williams-schen Symptoms bei Lungenspitzentuberculose.

Von

Privatdocent Dr. **O. de la Camp** und Dr. **L. Mohr,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel XVIII.)

Aus dem Gebiete der Diagnostik der sog. beginnenden Lungenspitzentuberculose, dessen Durchforschung wir nach mehrfachen Richtungen hin — mit Unterstützung der Gräfin L. Bose-Stiftung — aufgenommen haben, betrifft die vorliegende Mittheilung ein specielles Thema. Sie beschäftigt sich mit der Begründung eines von Williams zuerst beschriebenen, seitdem allgemein bestätigten, aber keineswegs in befriedigender oder gar übereinstimmender Weise erklärten Symptoms, welches die radiologische Untersuchung von Fällen klinisch incipienter Spitzentuberculose geliefert hat.

Neben der schematisch scharfen Umgrenzung glaubten wir das Resultat unserer Untersuchungen aus dem weiteren Grunde an dieser Stelle mittheilen zu sollen, weil damit gezeigt werden kann, wie eine auf eine specielle klinische Beobachtung sich beziehende Fragestellung auf experimentellem Wege direct beantwortbar wird.

Das von Williams-Boston[1]) im Jahre 1897 mitgetheilte Phänomen besagt folgendes:

Bei einseitigem oder mindestens einseitig stärker ausgebildetem Spitzenkatarrh ist die Zwerchfellhälfte der betreffenden Seite, wie auf dem Röntgenschirm ersichtlich, im inspiratorischen Sinne minder gut beweglich. D. h. bei normaler Exspirationsstellung bleibt die betreffende Zwerchfellhälfte beim Inspirium gegenüber der anderen quantitativ, meist auch zeitlich zurück. Die Differenz kann auf der Höhe tiefer Inspiration sehr bedeutend sein; es finden sich jedoch alle quantitativen Uebergänge bis zu einem Differenzminimum, das jedenfalls bei oberflächlicher Athmung kaum noch bemerkbar wird. Es ist entschieden hervorzuheben, dass alle respiratorischen Formveränderungen an den Zwerchfellkuppen selbst nicht mit dem erwähnten Symptom verwechselt werden dürfen. Dass auf der kranken Seite eine geringere Abplattung der Zwerchfellkuppe, resp. der entsprechenden Silhouette auf der Höhe des Inspiriums resultirt, ist dabei selbstverständlich.

1) Williams, The american Journal of the medical sciences. 1897. p. 665.



Jedes diagnostische Symptom der incipienten Lungenspitzentuberculose muss werthgeschätzt werden, vor allem ein solches, welches quantitative Unterschiede direct vor Augen führt. Die Werthschätzung bemisst sich naturgemäss in erster Linie nach der Beobachtungshäufigkeit. Bei vorgeschrittenen tuberculösen Erkrankungen der Lungen, welche auch sonst physikalischer und bacteriologischer Diagnose ohne weiteres zugänglich sind, fehlen kaum je Anomalien der Athmung; davon und dem nicht immer leicht definirbaren Verhältniss des Williams'schen Symptomes zu ihnen soll weiter unten noch die Rede sein.

Aber auch bei incipienten Erkrankungen, oder wenn physikalisch (percussorisch, auscultatorisch, radiologisch) das Vorhandensein einer Spitzenaffection zweifelhaft bleibt, ist in $^1/_3$ der Fälle das Williams'sche Symptom vorhanden und dann mehr oder minder ausschlaggebend. Einer von uns[1]) konnte schon vor Jahren dies Verhältniss aufstellen; seitdem hat sich dasselbe an einer weit grösseren Beobachtungsreihe als zutreffend bewährt. Es sind dabei alle solche Fälle, bei denen irgend welche Formveränderungen an der Zwerchfellkuppe (bei verschiedenem Röhrenstand) während des Inspiriums beobachtet wurden, als nicht reine Fälle ausser Acht gelassen. — Das Phänomen bezieht sich ja auf eine Differenz der Zwerchfellschattenbeweglichkeit. Ob nun auch die besser bewegte Zwerchfellhälfte immer als normal beweglich anzusehen ist, oder ob nicht auch hier manchmal eine pathologisch verringerte Beweglichkeit mässigen Grades, besonders bei doppelseitigen Spitzenkatarrhen anzunehmen sei, lässt sich ohne weiteres nicht immer beantworten. — Soweit wir unsere Fälle übersehen, findet sich, was die Beobachtungshäufigkeit betrifft, keine Seite bevorzugt.

Williams selbst, welcher dem beschriebenen Symptom gerade für die Diagnose der Phthisis incipiens grosse Bedeutung beimisst, sucht seine Erklärung in dem durch die Erkrankung geschaffenen Capacitätsverlust der betreffenden Lunge. Er hält also die Minderbeweglichkeit für eine secundäre. Holzknecht[2]) macht bereits auf das Bedenkliche einer solchen Annahme aufmerksam; er meint im Hinblick auf die Thatsache, dass das Phänomen einmal deutlich ausgebildet sei bei radioskopisch sonst nicht demonstrabler Lungenschattenbildung, ein anderes Mal in viel geringerem Maasse sich finde bei ausgedehnter Infiltration, ob nicht da doch eine die Apicitis begleitende Pleuritis sicca am Zwerchfell besonders deutlich sich auspräge, oder ob nicht die Apicitis reflectorisch in teleologischem Sinne eine gewisse Ruhigstellung des entzündeten Organs durch Herabsetzung der Athemexcursionen hervorrufe.

Es ist unnöthig, die Ansichten vieler Autoren, deren Gesammtheit aber das Vorhandensein des Phänomens an sich bestätigt, hier anzuführen. Der thatsächliche Grund des Symptoms wird höchstens als fragwürdig jeweils nur gestreift, nirgends in den Vordergrund der Ueberlegung gerückt. — Wir könnten somit gleich die Mittheilung unserer

1) de la Camp, Beiträge zur Physiologie der Zwerchfellathmung, einschliesslich der zugehörigen Herzbewegungen. Zeitschr. f. klin. Med. 49. Bd. H. 5/6. S. 442.

2) Holzknecht, Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide. Hamburg 1901. S. 106.



Erwägungen und Versuche beginnen; sie enthalten den von einem von uns schon a. O.[1]) in Aussicht gestellten Beweis, dass es sich bei besagtem Symptom um eine Druckwirkung auf den Phrenicus bei seinem Verlauf über die Pleurakuppel handele.

Wir möchten nur noch einige Bemerkungen betreffs der strengeren Definition des Symptoms vorausschicken.

Fast jeder Fall einer einigermaassen ausgebreiteten Lungentuberculose zeigt Anomalien der Athmung. Durch Inspection, Palpation, Mensuration können sie erkannt werden[2]). Es gilt die Regel die quantitativ und qualitativ minder bewegliche Seite als die stärker pathologisch veränderte anzusehen.

Wir wollen zunächst nur diejenigen Anomalien betrachten, welche sich als pathologisch veränderte Zwerchfellathmung documentiren, mit dem Williams'schen Symptom aber nichts zu thun haben. Eine respiratorische Minderbeweglichkeit des Zwerchfells kann

1. bedingt sein durch eine chronische, adhäsive Pleuritis; dann finden sich aber Formabnormitäten im Röntgenbild beim Inspirium je nach Sitz, Ausdehnung und Nachgiebigkeit der Adhäsionen (Abknickungen des Kuppenschattens, Veränderung der phrenicocostalen Winkel, Fixirung ihrer Scheitelpunkte u. s. w.).

2. Eine Pleuritis sicca kann zu verminderter Zwerchfellathmung führen. Haben wir es mit einer Pleuritis zu thun, welche sich uns auch durch hörbares Reiben der Pleura pulmon. und costalis kundgiebt, dem Kranken Schmerzen beim Athmen verursacht, so haben wir eine Combination veränderter Brust- und Zwerchfellathmung im Röntgenbild (beim Inspirium engere Intercostalräume, steiler abfallende Rippen, spitzere phrenicocostale Winkel gegenüber der gesunden Seite, Zwerchfellhochstand etc.). Diese Art Zwerchfellminderbeweglichkeit darf also auch nicht dem Williams'schen Symptom zugerechnet werden. Es fragt sich nun, ob letzteres aber durch eine reine Pleuritis sicca diaphragmatica überhaupt hervorgerufen werden könnte. Unserer Meinung nach: nein. Denn in solchen Fällen, wo partiell die Beweglichkeit des Zwerchfells behindert sein würde (die phrenicocostalen Partien = Lungenränder müssen ja bei fehlendem Reiben frei sein), müssten auch inspiratorische Formveränderungen an der Zwerchfellkuppe selbst bei verschiedenen Röhrenstellungen sichtbar werden. Ob aber überhaupt eine Pleuritis sicca diaphragmatica (bei fehlendem pleuritischen Reiben, mangelndem Schmerz bei der Athmung), ohne dass eine Verklebung oder Verwachsung oder eine Exsudation statthat, zur respiratorischen Minderbeweglichkeit der Zwerchfellseite führen kann, bleibt zweifelhaft. Den von R. Schmidt[3])

---

1) Oestreich und de la Camp, Anatomie und physikalische Untersuchungsmethoden. Berlin. S. Karger. 1905. S. 179.

2) Vergl. z. B. Turban, Beiträge zur Kenntniss der Lungentuberculose. Verl. J. F. Bergmann. 1899. S. 39 ff.

3) R. Schmidt, Ueber eine bei Pleuritis und Perihepatitis fibrinosa zu beobachtende Reflexzuckung im Bereiche der Bauchmuskulatur („respiratorischer Bauchdeckenreflex"). Wien. klin. W. XIII. 45. 1900.

und R. v. Stenitzer[1]) bei der Pleuritis diaphragmat. beobachteten „respiratorischen Bauchdeckenreflex" konnten wir bei Leuten mit Williams-schen Symptom nie constatiren.

Vollends unmöglich erscheint es aber eine solche anderen physikalischen Untersuchungsmethoden unzugängliche, doch gewiss recht seltene Pleuritisform als gewöhnlichen Grund des so häufigen Williams'schen Symptoms erwägen zu wollen[2]).

3. Bewegungsanomalien am Zwerchfell können sich finden in Folge veränderter Lüftungsmöglichkeit der Lungen. Und zwar kommen hier zunächst vornehmlich bei tuberculösen Oberlappenaffectionen supradiaphragmale Vorgänge im Sinne eines complementären Emphysems in Betracht. Diese führen zu Zwerchfelltiefstand und Kuppenabplattung, also zu ganz conträren Verhältnissen, wie sie das Williams'sche Symptom darbietet. Zweitens resultirt aber aus Schrumpfungsvorgängen unter Umständen auch Zwerchfellhochstand und inspiratorische Minderbeweglichkeit. Aber 1. wird auch die Brustkorbathmung in solchen Fällen pathologisch modificirt sein, 2. wird sich nur selten ein Freibleiben der Pleuren ereignen und 3. wird sich auch bei angestrengter Exspiration eine Differenz in beiderseitigen Zwerchfellkuppenstand und -Bewegungsmodus ergeben.

Nach alledem und in Anrechnung der Thatsache, dass das Vorhandensein des Williams'schen Phänomens und seine Intensität nicht in erkennbarem Verhältniss zur Ausdehnung des Processes steht, dass vielmehr gerade radioskopisch sonst negative Fälle das Symptom am eclatantesten präsentiren, lag die Vermuthung nahe, dass es sich um eine Bewegungsschädigung der betreffenden Zwerchfellseite von seinem motorischen Nerven aus handele. Die Nervenschädigung konnte zunächst vermuthet werden in toxischen Einflüssen der Infectionserreger. Von vorneherein hatte jedoch diese Vermuthung wenig für sich. Denn gerade die incipienten und die sog. ausgeheilten, die latenten Tuberculosen sind die Vertreter des Williams'schen Symptoms. Ausserdem weiss man, dass ausser gewissen einseitigen Akroparästhesien doch auch die sonstigen Störungen peripherer Nerven (die Symptome von Seiten des Plexus brachialis, der Intercostalnerven, des N. vagus, recurrens, sympathicus u. s. w.) bei Tuberculösen gewöhnlich sich auf Compressionsmomente beziehen[3]). Es wird darüber noch einiges nachher im Zusammenhang zu sagen sein.

1) R. v. Stenitzer, Zur Frühdiagnose der Pleuritis diaphragmatica. Wien. klin. W. XVI. 16. 1903.

2) Es sei an dieser Stelle ferner daran erinnert, dass erfahrungsgemäss die Reflexempfindlichkeit der menschlichen Pleura an den Unterlappen stärker vertreten ist, als an den Oberlappen, dass ferner speciell die Pleuritis diaphragmatica mit starkem Hustenreiz einhergeht (vergl. C. Gerhardt, Die Pleura-Erkrankungen. Deutsche Chirurgie. Herausg. v. Billroth u. Lücke. 43. Lief. S. 21). Und ein solcher Symptomencomplex wird bei Anwesenheit des Williams'schen Phänomens nicht erhoben.

3) Vergl. z. B. Rudolf Schmidt, Zur klinischen Pathologie des peripheren Nervensystems bei Lungentuberculose mit specieller Rücksichtnahme auf Akroparästhesien. Wien. klin. Wochenschr. XII. 27. 29. 1899.



Somit war die nächstliegende Fragestellung: wo ist in Fällen incipienter Lungenspitzentuberculose Gelegenheit für Compression des N. phrenicus der betreffenden Seite gegeben und gelingt es ferner auf experimentellem Wege von dort aus das Williams'sche Symptom in seiner Vollgültigkeit auszulösen?

Die Innervation des Zwerchfells geschieht bekanntlich ausser durch die N. phrenici durch motorische Aestchen aus den 7.—12. Intercostalnerven. Letztere, welche bei den Vögeln grosse Bedeutung haben, verlieren diese bei den Säugethieren im Verhältniss zu deren Entwickelungsstufe, spielen also beim Menschen eine sehr untergeordnete Rolle[1]). Es ist wichtig bei Bewerthung von Thierversuchen diese Thatsache im Auge zu behalten.

Fasst man Sitz und Art alles dessen, was gemeinhin unter „incipienter Phthise" zusammengefasst wird, ins Auge, so ergiebt sich als Ort, wo es zu einer Compression der Phrenici kommen kann, die Pleurakuppel.

Die Kuppel der Pleura[2]) endet im Niveau der 1. Rippe, steigt also nach hinten schräg aufwärts. — Es treten zu ihr in Beziehung die grossen Gefässe, welche vom Thorax zum Arm und Kopf verlaufen, ferner die Nervengeflechte, welche vom Hals zum Arm und vom Hals zum Thorax ziehen.

Am meisten medial liegt der Pleurakuppel an rechts die Art. anonyma, links die Art. subclavia. Beiderseits zieht die Art. subclavia im Bogen über die Pleurakuppel und verlässt sie erst beim Durchtritt unter dem sich an die 1. Rippe inserirenden Scalenus anterior. Vorher auf dem höchsten Punkte ihrer Concavität entspringt beiderseits die nach unten verlaufende, gleichfalls der Pleurakuppel aufliegende Mammaria interna. Zwischen dieser und der Subclavia selbst tritt der vor letzterer herablaufende N. vagus zur Kuppel in Beziehung; links näher der Subclavia, rechts mitten zwischen Anonyma und Mammaria interna. Etwa auf der Höhe der Theilungsstelle der Anonyma entspringt und verläuft unter der Subclavia aufwärts der rechte N. recurrens vagi, der linke (den Aortenbogen umgreifende) steht nicht in so ausgedehnter Beziehung zur Pleurakuppel, wie der rechte. Lateralwärts von der Mammaria interna liegt der Pleurakuppel beiderseits der N. phrenicus auf; lateralwärts von der A. subclavia, z. Th. sich unter sie schiebend, die dicken Massen des Plexus brachialis. Auch die die grossen und kleinen Gefässe umgreifenden Geflechte des Sympathicus (Ansa Vieussenii) treten natürlich mit der Pleurakuppel in vielseitige Berührung.

Sieht man von den traumatischen Schädigungen des N. phrenicus bis zu seinem Contact mit der Pleurakuppel, ferner von den Erkrankungen der Wirbel- und Rückenmarkshäute ab, so sind Fälle einer Compression seines Halstheils durch Tumoren und Fremdkörper jedenfalls eine Seltenheit. Der Grund mag in der geschützten Lage bei gegebener Möglichkeit einseitigem Druck auszuweichen gegeben sein.

Wir haben über 50 mehr oder minder skrophulöse Kinder zwischen 1 und 14 Jahren, sämmtlich mit palpablen Drüsenpacketen am Halse, meist auch radioskopisch sichtbarer Anschwellung der Hilusdrüsen, auf das Vorhandensein des Williams'schen Symptoms untersucht und dasselbe nur dann ausnahmsweise (in 3 Fällen) anerkennen können, wenn es sich auch nur um eine sonst erkennbare Spitzenaffection handelte.

---

1) M. Cavalic, Innervation du diaphragme par les nerfs intercostaux chez les mammifères et chez les oiseaux. Journ. de l'Anat. XXXIV. 5. p. 642. 1898.

2) Vergl. v. Bardeleben, Haeckel und Frohse, Atlas der topographischen Anatomie des Menschen. 2. Aufl. 1901. Fig. 52 nebst Text: Die Pleurakuppel.

Wir versuchten nun diese negativen Befunde auch weiterhin experimentell aufzuklären.

Experimente am suprapleuralen Theil des N. phrenicus.

Versuch 1.

Einem mittelgrossen Hund wurde an der linken Halsseite der Phrenicus[1]) freigelegt und über den Hals eines Hemdknopfes gezogen, sodass eine mässige Compression ohne Dislocation des Nerven resultirte.

Bei der sofort nach der Operation vorgenommenen Röntgenuntersuchung zeigte sich ebenso wenig wie nach 1 und 3 Tagen irgend eine Anomalie der Zwerchfellathmung.

Bei einer operativen Revision der Lage des Fremdkörpers zeigte sich, dass derselbe den ihm angewiesenen Platz, wie übrigens auch nach dem Schattenbilde bei den Durchleuchtungen zu vermuthen war, nicht verlassen hatte.

Versuch 2.

Wenn auch die unmittelbaren Folgen einseitiger Durchschneidung des Phrenicus für die Zwerchfellbewegung im Röntgenbilde bekannt sind[2]), so war für unsere Zwecke doch eine längere Beobachtungsreihe und eine Erweiterung der vorliegenden Versuche von Nöthen.

Es wurde dem Hunde des Versuches 1 der N. phrenicus mit einem Seidenfaden abgeschnürt und ein Stück resecirt.

Sofort nach der Operation zeigte sich die linke Zwerchfellhälfte inspiratorisch kaum beweglich: die Frequenz der Athmung war nicht verändert. Schon äusserlich liess sich die Differenz in der beiderseitigen Zwerchfellathmung am inspiratorischen Einsinken des linken Epigastriums erkennen.

Am nächsten Tage war die inspiratorische Beweglichkeit des linken Zwerchfells eine bedeutend grössere.

Am 3. Tage liess sich eine deutliche Differenz überhaupt nicht mehr nachweisen. Die Athmung war gegen die Zeit vor dem Eingriff mässig verlangsamt und vertieft, besonders die unteren Thoraxpartien erweiterten sich inspiratorisch bedeutender.

Formveränderungen waren an der l. Zwerchfellhälfte, auch bei Druck auf das Abdomen oder Thoraxcompression während der Athmung oder mässiger Trachealcompression zwecks Verlangsamung und Vertiefung der Athmung nicht zu erkennen.

Als Resultat der beiden angeführten Versuche ergiebt sich kurz die Thatsache, dass es weder durch Compression noch durch Durchschneidung des Phrenicus am Halse eines Hundes gelang, das Williams'sche Symptom für längere Zeit, wie erforderlich, hervorzurufen.

Dass die Bewegungsbeeinträchtigung der Zwerchfellhälfte nach Durch-

1) Unter „Phrenicus“ ist bei den Thierversuchen (ausschliesslich Hunden) stets der Nerv nach der Vereinigung der oberen längeren und unteren kürzeren Wurzel verstanden, resp. beide Wurzeln zusammen verstanden. Manchmal liegt nämlich, wie wir uns überzeugen konnten, die Vereinigungsstelle der beiden Wurzelnerven zum Stamm innerhalb des Thorax; dann verlaufen sie aber immerhin oberhalb und an der Pleurakuppel so benachbart, dass sie hier gemeinsam behandelt werden können.

2) de la Camp, Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Zwerchfellathmung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49. S. 443.



schneidung des Phrenicus beim Hunde so bald wieder verschwindet, dürfte seinen Grund in dem vicariirenden Einspringen der bei ihm noch wichtigen motorischen Aeste aus den Intercostalnerven haben. Der verschiedene Effect der Durchschneidung und der Compression (= Umschnürung s. Versuch 5) eines Nerven ist an sich auffällig. Es sei aber an analoge Differenzen bei der Compression des N. recurrens (zuerst Abductorlähmung nach d. Felix Semon'schen Gesetz) und bei der Durchschneidung desselben (= totale Recurrensparalyse) erinnert.

Versuch 3.

Um weitere Anhaltspunkte über dieses vicariirende Eintreten der Intercostalnerven resp. des anderen Phrenicus zu gewinnen, wurde nach weiteren 8 Tagen demselben Hunde auch der rechte Phrenicus am Halse abgebunden und theilweise resecirt.

Alsbald nach Ablauf der Narkose zeigt der Hund Frequenzerhöhung der Athmung und auch Dyspnoe beim Liegen.

Das Röntgenbild zeigt folgende Verhältnisse: Beim Inspirium senken sich beide Zwerchfellhälften nur wenig; die rechte steht etwas höher und bleibt (wohl in Folge der formbedingenden Leber) auch inspiratorisch etwas mehr gewölbt. Beide Zwerchfellkuppen erscheinen aber durch starke Erweiterung der unteren Thoraxapertur an sich flach; das Schattenbild des Herzens liegt (bei gleichem Röhrenstand am Moritz'schen Tisch, wie in Versuch 1 und 2) frei vom Zwerchfellschatten im Thorax; er scheint $1/2$ Finger breit vom Zwerchfellschatten entfernt, der hier seine höchste Wölbung erreicht.

Am 2. Tage zeigt sich derselbe Athemtypus. Das Epigastrium sinkt inspiratorisch ein, die untere Thoraxapertur wird inspiratorisch maximal erweitert, bleibt aber auch exspiratorisch umfangreich. Es hat sich also ein Athemtypus entwickelt, der vornehmlich einer oberen Brustathmung entspricht bei möglichst weitgehender passiver Anspannung und damit möglichst geringfügiger inspiratorischer Aspiration des gelähmten Muskels in den Brustraum hinein.

Am 3. Tage derselbe Typus. Das Thier ist weniger dyspnoisch; die Athmung ist langsam und tief. Laufen ruft stärkere Dyspnoe hervor, ebenso wie Druck auf Abdomen oder Thorax. Drückt man auf das Abdomen, so gelingt es meist, die Leber wie eine Pelotte weiter brustwärts zu schieben und damit dem ganzen Zwerchfell eine s-förmig geschwungene Grenzlinie zu verleihen. (Das Zwerchfell ist also paretisch, aber gewiss nicht paralytisch.) Die unteren Lungenfelder sind auffallend hell. —

Nach einer Woche geht der Hund an Bronchopneumonie zu Grunde.

Der vorliegende Versuch zeigt, dass es nach doppelseitiger, nicht gleichzeitiger Durchtrennung der Phrenici beim Hunde zu einer Athmung kommt, welche jedenfalls Tage lang dem Sauerstoffbedürfniss in der Ruhe genügt, welche aber nicht einer totalen Zwerchfelllähmung entspricht und (gerade im Gegensatz zum Williams'schen Symptom) einen passiven Zwerchfelltiefstand durch extreme Erweiterung der unteren Thoraxpartien bedingt.

Experimente am Pleurakuppeltheil des Phrenicus.

Versuch 4.

Einem mittelgrossen Hunde wird der Phrenicus oberhalb der linken Pleurakuppel freigelegt und bis zu letzterer, ohne sie zu verletzen, unter Beiseiteschiebung der Vv. jugularis und subclavia verfolgt. Dann wird der ganze Operationstrichter mit sterilisirtem, zu Injectionszwecken vorbereitetem Paraffin ausgegossen.

Direct nach der Operation zeigt sich die linke Zwerchfellhälfte im Sinne des Williams'schen Symptoms inspiratorisch minder beweglich. Aber schon am nächsten Tage ist die Differenz gegen die rechte Hälfte minder auffällig, nach 5 Tagen nicht mehr constatirbar.

Bei der Section des Hundes zeigte sich, dass das Paraffin, das man Anfangs deutlich durch die Haut hindurch fühlen konnte, später palpatorisch vermisste, nur noch in einzelnen Bröckeln um den nicht comprimirten Phrenicus und auf der Pleurakuppel lagerte.

Dieser Versuch, der den Einfluss einer Pleuritis adhaesiva auf den Phrenicus nachahmen sollte, war also technisch misslungen, immerhin forderten die unmittelbar post operationem erhobenen radiologischen Befunde zur Weiterverfolgung dieses Weges auf.

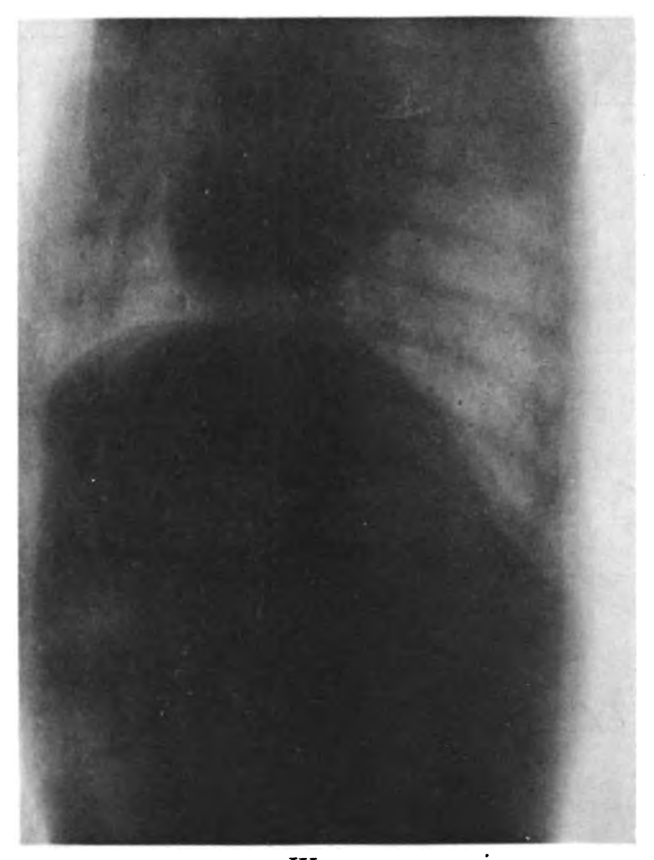
Versuch 5.

Einem mittelgrossem Hunde wurde der linke Phrenicus unter Vermeidung von Gefässen mitsammt dem perineuralen Nachbargewebe mittels Seidenligatur an die Pleurakuppel angeheftet. Gleich nach der Operation zeigte sich das Symptom der inspiratorischen Minderbeweglichkeit bei exspiratorisch normalem Stand und Contour. (Selbstverständlich wurde die normale Zwerchfellathmung bei allen Hunden vor den operativen Eingriffen im Röntgenbild constatirt.)

Das Symptom blieb nun während einer 8wöchentlichen Beobachtungszeit in gleicher Intensität bestehen. — 3 Momentbilder (s. Tafel), welche auf der Höhe des Exspiriums, bei mittlerer Respirationsphase und bei tiefstem Inspirium 4 Wochen nach der Operation aufgenommen sind, zeigen und beweisen besser, als jede Beschreibung Ausmaass und Art der diaphragmalen Athmungsdifferenz. Dabei ist besonders darauf hinzuweisen, dass, wie aus der Stellung und Neigung der Rippenschatten, Breite und Configuration der Intercostalräume zu schliessen ist, die Brustkorbathmung anderseits eine gleichwerthige war und blieb.

Dieser durchaus dem Williams'schen Phänomen entsprechende Athemtypus, welcher zu keiner Frequenzänderung der Athmung und zu keiner nachweisbaren Verschiedenheit der Verschieblichkeit des percussorischen mittleren Zwerchfellstandes führte, wurde oft controlirt und in Cursen demonstrirt, bis der Hund nach 8 Wochen (nach den Weihnachtstagen) todt im Stall aufgefunden wurde, als er zwecks Autopsie getödtet werden sollte. Die Sektion ergab als wahrscheinliche Todesursache mangels anderer Befunde den schädlichen Einfluss von Hunger und Kälte. (Nach Angaben des Wärters sollte er allerdings immer gut gefressen





III.
Aufnahme auf der Höhe der Inspiration.
Linke Zwergfellkuppe annähernd wie bei I und II,
rechte dagegen fast gestreckt unschärfer. Rippenschatten
auf beiden Seiten annähernd gleich situiert,
Intercostalräume gleich weit.

Meisenbach Riffarth & Comp., Berlin-Schöneberg.

haben, jedoch wurde Darm leer und collabirt, das Fett überall geschwunden gefunden)[1].

Es wurden beide Zwerchfellhälften (die rechte Zwerchfellkuppe stand nach Eröffnung des Bauches an der 4. Rippe, die linke im 3. Intercostalraum) mitsammt ihren Phrenici herausgenommen. Der rechte bis zum Halse präparirte erwies sich schon makroskopisch fester, weisser, als der linke, welcher an der Pleurakuppel in einer Ausdehnung von ca. 2 cm in ein festes narbiges Bindegewebe eingemauert und nicht von der gleichfalls verdickten Pleura ohne Substanzverlust frei zu präpariren war. Bei auffallendem Lichte zeigte sich die rechte Zwerchfellhälfte fleischroth, die linke blasser, in der rechten waren besonders neben dem häutigen Mittelstück die einzelnen Muskelfaserpartien gut zu unterscheiden, links mehr verwaschen; bei durchfallendem Lichte zeigte sich die rechte Zwerchfellhälfte deutlich dicker, als die transparentere linke.

Es ergab also dieser Versuch als Resultat:

In Folge Verlötung des Phrenicus an die verdickte Pleurakuppel war es, wie eine wochenlange Beobachtung ergab, dauernd zur vollwerthigen Entwickelung des Williams'schen Phänomens gekommen.

Nachdem durch diesen Versuch klar erwiesen war, dass Compression des Phrenicus an der Pleurakuppel das Williams'sche Phänomen hervorzurufen im Stande war, war es aus einem doppelten Grunde nicht nöthig, weitere Compressionsversuche am Phrenicus unterhalb der Pleurakuppel bis zu seiner Auffaserung im resp. Durchtritt durch das Zwerchfell anzustellen.

Denn 1. liegen irgend welche Compressionsmomente bei der incipienten Phthise, jedenfalls weitaus in der Regel nicht vor, und 2. müssten derartige Ursachen entweder im Sinne einer Verwachsung am Mediastinum oder eines Tumors im Thoraxraum auch anderweitige Erscheinungen und Modificationen der Zwerchfellathmung hervorrufen.

Dass chronische adhäsive Pleuritiden, ferner pleuritische Exsudate, auch wenn sie keineswegs umfangreich sind, zu einseitiger Zwerchfelllähmung führen können, ist längst bekannt (Gerhardt); dass Mediastinaltumoren zur paradoxen Zwerchfellaction und pathologischen Verschiebung des Mediastinum Veranlassung geben können, dafür hat Holzknecht[2]) z. B. einen beweisenden Fall mitgetheilt.

Alles das kommt aber für die incipiente Phthise nicht in Betracht und würde, wie gesagt, auch anderweitige Symptome, als das reine Williams'sche Phänomen produciren müssen.

Wenn wir nun die Aetiologie des Williams'schen Symptoms als einer Compression des Phrenicus an der Pleurakuppel acceptiren, so ist damit gleichfalls eine Erklärung gegeben, warum 1. nur in einem Theil der Fälle das Phänomen vorhanden ist und warum es 2. bei ausgeheilten und in seltenen Fällen angeblich nie lungenkrank gewesenen Leuten gleichfalls zur Beobachtung kommt. Unter dem klinischen Bilde der „incipienten

1) Vielleicht ist er auch einer bald darauf festgestellten, im Hundestall endemisch verbreiteten Wurmkrankheit erlegen.

2) Holzknecht, Fall von einseitiger Phrenicuslähmung. Gesellsch. f. inn. Medicin. Wien, 17. 4. 1902.



tuberculösen Spitzenaffection" werden pathologisch-anatomisch gänzlich verschiedene Processe verstanden. Der frische Infect, der unter Umständen klinisch stürmische Erscheinungen hervorrufen kann, liefert bei der Röntgenuntersuchung gar keinen oder einen ungewissen Befund, die chronisch latente, die ausgeheilte Tuberculose liefert durch ihr Narbengewebe, das eventuell günstiger Weise von emphysematösem Lungengewebe flankirt wird, ein gutes Schattenobject für die Röntgendurchleuchtung und documentirt unter Umständen die Anwesenheit des Williams'schen Phänomens. Exacerbirt eine solche latente Tuberculose und imponirt die Exacerbation bei früher nicht beachteter oder vergessener Lungenerkrankung als frischer Infect, so ist von vornherein das Williams'sche Symptom vorhanden. Es kann dann gleichzeitig eine Verdunkelung in der Spitzengegend bei Blendenverwendung constatirt werden oder aber eine geringfügige Pleuraverdickung und -adhäsion entgeht der Darstellung wegen des complementären Emphysems anderer Lungenspitzenpartien. — Es muss demnach das Williams'sche Phänomen nicht als ein Symptom einer vorhandenen Spitzenaffection allein aufgefasst werden, sondern kann bei fehlenden sonstigen physikalischen Befunden, selbst bei Anwesenheit von Schattendifferenzen der obersten Lungenfelder, auch durch eine geheilte, latente Spitzenerkrankung hervorgerufen sein. — Die Thatsache nun, dass bei angeblich stets gesunden Leuten, bei denen aber auch sonst percussorische und auscultatorische Differenzen ohne Anwesenheit von katarrhalischen Geräuschen zu finden sind, in selteneren Fällen das Williams'sche Symptom vorkommt, spricht nun ihrerseits für die Auffassung, dass es sich bei der Schädigung der Nerven um eine mechanische, und nicht eine toxische Wirkung handelt. Gegen die Auffassung, dass ein Einfluss der Erreger der Infection, resp. Mischinfection auf den Phrenicus beim Zustandekommen des Williams'schen Symptoms anzunehmen sei, etwa wie im Verlauf oder nach Ablauf der Diphtherie und Influenza, spricht dann noch die Einseitigkeit der Affection, und zwar stets auf der der erkrankten Spitze entsprechenden Seite. — Das für die vertretene Auffassung beizubringende Beweismaterial wäre natürlich erst ganz vollständig und vollwerthig zu erachten, wenn die isolirte Phrenicuscompression an der Pleurakuppel bei der Autopsie eines Menschen demonstrirt würde, welcher intra vitam das Williams'sche Symptom ständig gehabt hätte. Uns ist, trotzdem wir seit Jahren einen entsprechenden Befund anstreben, aus leicht erklärlichen Gründen der obige Fall noch nicht vorgekommen. Wohl war bei den Phthisikern, die intra vitam das Williams'sche Symptom hatte, eine entsprechende Verwachsung der Pleurakuppel zu verzeichnen, aber stets waren bei den Menschen, welche an ihrer Lungenphthise zu Grunde gegangen waren, noch andere theils räumlich, theils noch anderwärts im Sinne der Phrenicus-Compression in Betracht kommende Processe vorhanden; dann waren auch durchaus in der Regel anderweitige Pleuraverwachsungen da und endlich konnte auch das Fieber im progressen Stadium Einfluss gewonnen haben. Kurz, der Beweis für das Zustandekommen des Williams'schen Symptoms beim Menschen kann nur eine Section eines Falles erbringen, in dem intra vitam einwandsfrei das Symptom beobachtet ist und der an einer

intercurrenten (möglichst afebrilen) Krankheit, welche nichts an den in Frage kommenden Verhältnissen zu ändern vermag, zu Grunde gegangen ist.

Das Sectionsergebniss steht noch aus, und obschon wir an dem Entstehungsact des Symptoms nach unseren experimentellen Erfahrungen kaum noch zweifeln konnten, haben wir doch noch nach anderen Beweismitteln unserer Auffassung gesucht.

Ueber Störungen der Sensibilität bei Erkrankungen des Phrenicus ist zu wenig Sicheres bekannt, um diesbezüglich Versuche anzustellen. Die experimentellen Untersuchungen Schreiber's[1], der nach Reizung beider Wurzelnerven, als auch des Stammnerven bei Hunden Blutdrucksteigerung fand, stützten die Ansicht Luschka's, dass der Phrenicus nicht ein rein motorischer, sondern ein gemischter Nerv ist.

Luschka[2] machte bekanntlich z. B. die sensible Natur der in das Ligam. suspens. hepatis ausstrahlenden kleinen Peritonealverzweigungen des Phrenicus verantwortlich für den Schulterschmerz bei Leberentzündungen. Dieser Anschauung, sowie der mit der Sensibilität des Phrenicus erklärten Localisation des Schmerzes und Brechneigung (reflectorische Zwerchfellcontractionen) bei Peritonitis tritt v. Ziemssen[3] entgegen. An der berühmten Catharina Serafin, deren Herz und Phrenicus in Folge eines operirten grossen Enchondroms nur von Haut überkleidet frei lagen, konnte v. Ziemssen zeigen, dass 1. keinerlei Schmerz oder sonstige Empfindungen während der Tetanisirung des Phrenicus von der Kranken verspürt wurden (insbesondere kein Schulterschmerz) und dass 2. bei faradischer oder galvanischer Reizung des Nerven das Zwerchfell sich ganz wie ein gewöhnlicher quergestreifter Muskel verhalte. —

Die elektrische Reizung des Nerven oberhalb der Pleurakuppel, am äusseren Rande des M. sternocleidom. vor dem M. scalenus anticus und oberhalb des M. omohyoideus [Bernhardt[4]], musste, wenn unsere Erklärung des Williams'schen Symptoms richtig war, Unterschiede ergeben. Die principielle Wichtigkeit eines derartigen intra vitam erhobenen Befundes ist klar und geeignet, den speciellen Sectionsbefund wenigstens zum Theil zu ersetzen.

Es konnten hier naturgemäss nur gröbere quantitative Unterschiede bei faradischer Reizung in Betracht kommen. —

Neben der bisher üblichen Beobachtungsart bei Reizung des Nerven (Vorwölbung der betr. Seite des Epigastriums) kam für unsere Zwecke noch die Beobachtung auf dem Röntgenschirm zur Verwendung.

---

1) Schreiber, Ueber die Funktionen des Nervus phrenicus. Arch. f. Physiol. XXXI. S. 577. 1883.

2) Luschka, Anatomie. Bd. 1, 2. 1863. S. 221 u. d. Nerv. phrenicus des Menschen. 1853. I.

3) v. Ziemssen, Studien über die Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen, sowie über die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Herzens und des Nervus phrenicus, angestellt an dem freilegenden Herzen der Catharina Serafin. Arch. f. klin. Med. XXX. S. 290.

4) Bernhardt, Die Erkrankungen der peripherischen Nerven. Nothnagel's spec. Path. und Therapie. Bd. XI. 1, S. 299.

Es liess sich nun bei Leuten, bei denen die Differenz der inspiratorischen Zwerchfellbewegung eine erhebliche war, leicht und deutlich bei gleicher Stromstärke ein nicht unbeträchtlicher Unterschied demonstriren. Dieser documentirte sich sowohl in der minderen epigastrischen Vorwölbung, als auch in weit geringerem inspiratorischen Abwärtsrücken des bei tiefer Exspiration gereizten Zwerchfells gegenüber der anderen Seite; es fehlte aber der Reizeffect nicht. —

Dass der Natur der Sache nach die hier in Frage stehende Zwerchfelllähmung als eine unvollständige aufzufassen ist, ist offensichtlich. Auch auf anderer ätiologischer Basis kommen derartige unvollständige Paresen vor. C. Gerhardt[1]) theilte einen solchen Fall bei Tabes mit. Auch dort fand keine beträchtliche Einziehung oder Vorwölbung der Magengegend und der Rippenbogen statt, nur bei absichtlich sehr tiefem Athmen vermochte die Kranke die Magengrube vorzuwölben und die Rippenbogen zu erweitern. Auch war der Stand des Zwerchfelles kein sehr hoher, wie man bei vollständiger Lähmung erwarten musste.

Meist wird es sich — und zwar der Aetiologie der Lähmung entsprechend — um eine doppelseitige Schädigung des Zwerchfells handeln: Zwerchfelllähmung bei progressiver Muskelatrophie (Duchenne), ferner Bleilähmung[2]), diphtherischer Lähmung, multipler Alkoholisten-Neuritis[3]), Tabes etc. — Gewöhnlich nur dann, wenn mechanische Momente in Wirkung treten, tritt ein einseitiger Effect zu Tage. So bemerkt C. Gerhardt[4]), dass manchmal selbst bei kleinen Ergüssen die betr. Zwerchfellhälfte vom Phrenicus her nicht erregbar gefunden wird und so die Lähmung festgestellt werden kann. Sie sei jedoch hier von so untergeordneter Bedeutung und verlaufe unter so veränderten Verhältnissen, dass sie für die Gesammtgeschichte der Zwerchfelllähmung nicht mit verwerthet werden könne.

Neben dem Compressionsmoment kommt hier fernerhin aber auch noch das entzündliche in Betracht.

Auch den weiteren Erscheinungen der Zwerchfelllähmung bei Compression durch intrathoracale Geschwülste, wie sie z. B. schon in dem alten Buch von Mehliss[5]) Erwähnung finden, ist wegen der raumbeanspruchenden und dislocirenden Eigenschaften des Tumors für unsere Zwecke nichts weiter zu entnehmen. Eine sonst wohl für uns besonders wichtige Mittheilung von C. Handfield Jones[6]), welche eine nach 3 Wochen geheilte Lähmung des Zwerchfells in Folge von Affection des N. phrenicus bei einem 30 Jahre alten Diener betrifft, welcher aus einer

1) Gerhardt, Tabes mit Zwerchfelllähmung. Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 16.

2) s. z. B. de la Camp, Beiträge z. Physiol. u. Path. der Zwerchfellathmung, s. o., S. 33.

3) s. z. B. Oppenheim, Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 24.

4) C. Gerhardt, Die Pleura-Erkrankungen. Billroth u. Lücke, Deutsche Chirurgie. Leipzig. 43. Lief. S. 26.

5) C. W. Mehliss, Die Krankheiten des Zwerchfelles des Menschen. Eisleben 1845. S. 105 u. f.

6) C. Handfield Jones, Brit. med. Journ. May 31. 1873.



phthisischen Familie stammte und auch selbst an Blutspeien gelitten hatte, ist für uns wegen ihrer Kürze und der fehlenden anatomischen Befunde leider werthlos. —

Es ist nun zum Schluss unsere Aufgabe, kurz zu erörtern, ob und welche sich auf andere physikalische Untersuchungsmethoden gründende Symptome vorhanden sind in jenen Fällen, in welchem das Williams'sche Symptom im Röntgenbild deutlich sich darbietet, und ob diese Symptome geeignet sind, die vertretene Entstehungsauffassung zu stützen. Wir wollen uns dabei auf jene practisch für die Diagnose der incipienten Phthise so immens wichtigen Fälle beschränken, in welchen weder eine deutliche Spitzendämpfung, noch ein entsprechender sicherer Röntgenschatten- oder auscultatorischer Befund vorliegt.

Hier ist nun, soweit wir die Literatur überblicken, Thatsächliches kaum bekannt.

Gerade die Unvollständigkeit der Lähmung, wir möchten dies nochmals besonders betonen, wie sie eben durch chronische Compression des Phrenicus, wohl unter gleichzeitiger Entwickelung vicariirender Innervationsvorgänge, sich ausbildet, scheint für das Zustandekommen des Williams-schen Phänomens Voraussetzung zu sein. Niemals sahen wir bei Inspection, Palpation, elektrischer Reizung u. s. f. die Zeichen völliger Zwerchfellparalyse.

Inspection. Es ist bekanntlich der inspiratorische Endeffect der Zwerchfellathmung am besten verständlich durch Analyse der Zwerchfellbewegung in eine passive und active. Erstere ist eigentlich eine Componente der Brustathmung. Stellt man sich die Brustathmung zuerst erfolgend vor, so resultirt ein mehr horizontaler Verlauf der vorderen und vorderen seitlichen Zwerchfellpartien, sodass bei der nun gedachten activen Zusammenziehung des Zwerchfells die vorderen und seitlichen Muskelpartien vornehmlich zur Spannung des Centrum tendineum, und die hinteren insonderheit zur Abwärtsbewegung des Diaphragmas prädisponirt sind. Daraus erklärt sich, dass bei unvollständiger Zwerchfelllähmung (Williams'schen Phänomen) die percussorische Verschieblichkeit des mittleren Zwerfellstandes (Effect der Brustathmung) nicht merkbar verändert zu sein braucht und damit auch sich nicht eine Differenz in der Sichtbarkeit des Litten'schen Zwerchfellphänomens zu finden braucht. Sichtbare Differenzen bei oberflächlicher oder tiefer Athmung kann man in vermerkbarer Weise weder am Brustkorb, noch am Epigastrium constatiren.

Häufiges Zusammentreffen von Pupillendifferenzen mit dem Williams-schen Phänomen konnten wir nicht erheben. Auf Sympathicus-Erscheinungen bei Affectionen der Lunge und Pleura hat eingehend zuerst Seeligmüller[1]) hingewiesen.

Palpation. Verschiedenheiten hinsichtlich des Pectoralfremitus konnten wir nicht eruiren. Druck auf das ganze oder die eine Hälfte des Epigastriums verursachte nicht besondere Dyspnoe oder Niveauverschiedenheiten bei tiefer Ausathmung.

1) Seeligmüller, Zur Pathologie des Sympathicus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1872. XX. 110.



Mensuration. Die Ausmessung der halben Brustumfänge bei der Athmung ergab einstweilen uns keine bestimmteren Anhaltspunkte[1]).

1. Bei einer Gruppe fanden sich nur geringfügige Unterschiede ($^1/_2$ cm) in dem Ausmaass der inspiratorischen Zunahme zu Gunsten der gesunden Seite.

Z. B.: 1. B. Rechts: Williams +: L = 46—47$^1/_2$ R = 48 —48$^1/_2$
2. G. Links: Williams +: L = 44 —45$^1/_2$ R = 45$^1/_2$—46$^1/_2$

2. Bei einer 2. Gruppe fand sich die betreffende Seite auch geringfügiger an Umfang.

Z. B.: 1. B. Rechts: Williams +: L = 45—46$^1/_2$ R = 45—46
2. R. Rechts: Williams +: L = 43—46 R = 42—44$^1/_2$

3. Bei einer 3. Gruppe, bei der bei doppelseitigem Spitzenkatarrh beiderseits sich inspiratorische Minderbeweglichkeit des Zwerchfells fand, war nichts Specielles durch Messung zu erfahren.

Z. B.
B. Rechts und links: Williams +: L = 41$^1/_2$—43 R = 43—44$^1/_2$

Percussion. Aus dem radioskopischen Bilde ist bei Vorhandensein des Williams'schen Phänomens nicht nur inspiratorische Minderbeweglichkeit der betr. Zwerchfellhälfte, sondern auch dementsprechendes Fehlen der inspiratorischen Aufhellung des betr. basalen Lungenfeldes zu entnehmen. Bei tiefer Inspiration ändert sich nun bekanntlich die Qualität des normalen Lungenschalles über den unteren Thoraxpartien in typischer Weise. Gerhardt sagt darüber: „Tiefe Einathmung macht den Schall des Lungengewebes höher, kürzer und leiser, mit anderen Worten höher, matter und dumpfer. Tiefe Ausathmung ändert den Schall des Lungengewebes nicht. An jenen Randzonen, an denen mit der Einathmung die Schicht des Lungengewebes dicker, mit der Ausathmung dünner wird, findet sich der Schall auf der Höhe der Einathmung tiefer und lauter, nach tiefster Einathmung höher und leiser als bei ruhigem Athmen".

Es war somit naheliegend im Anschluss an obigen Röntgenbefund auch nach percussorischen Differenzen zu suchen. Wir konnten nun constatiren, dass weitaus in der Mehrzahl der Fälle, in denen das Williams'sche Symptom in einigermaassen auffälliger Weise gefunden wurde, die besagte Schalländerung fehlte oder doch gegenüber der anderen Seite auffällig minder gut darstellbar war. Man muss nur die Vorsicht beobachten, symmetrische Stellen am Thorax etwa in der hinteren Axillarlinie einen Intercostalraum oberhalb des percussorischen Zwerchfellstandes bei maximaler Exspiration zu wählen.

Eine verwerthbare Differenz des percussorischen mittleren Zwerchfellstandes liess sich, wie zu erwarten, nicht demonstriren. Auch war, wenn das W.'sche Symptom rechts vorhanden war, eine inspiratorische Minderbeweglichkeit des unteren Leberrandes nicht aufzufinden.

Auscultation. Stickling[2]) hob neben Athemnoth und Angst

1) Die hierher gehörigen volumetrischen, kyrtometrischen und stethographischen Untersuchungen werden noch nachgeholt werden; doch werden sie kaum wichtigere Ergebnisse fördern.

2) Stickling, Clinical notes on paralysis of the diaphragma. Brit med. Journ. May 28. 1892. p. 1136.



ohne vorhandenen Stridor die abnorm leisen inspiratorischen Geräusche an der Lungenbasis bei Zwerchfellähmung hervor.

Fernet[1]) wies darauf hin, dass auch bei beginnender Spitzentuberculose sich zuweilen die Basis der ergriffenen Lunge angeschoppt finde; zusammen mit der Vergrösserung der Bronchialdrüsen construirt er daraus eine pathologische Trias. —

Burghart[2]) macht darauf aufmerksam, dass man oft schon ganz im Beginn eines Spitzenkatarrhs an der Basis der erkrankten Lunge zwischen Mammillar- und vorderer Axillarlinie Rasselgeräusche hört.

Alle diese Beobachtungen sind durch inspiratorische Minderbeweglichkeit des Zwerchfells ja ohne weiteres erklärbar. Leider kommt ihnen nicht die Constanz zu, dass man ohne weiteres auch umgekehrt bei ihrem Vorhandensein auf eine Zwerchfellanomalie schliessen könnte. (Am wichtigsten und constantesten ist wohl die Abschwächung des Inspiriums). — Das gleiche gilt von anderweitigen Symptomen, welche eine Verwachsung der Pleurablätter an der Pleurakuppel beweisen sollen.

C. Gerhardt[3]) sagt: Bei Schwindsüchtigen kommt an der Art. subclavia eine besondere Erscheinung vor: ein diastolisches Geräusch, das nur während der Ausathmung erscheint oder während derselben lauter wird. Nach Rühle ist es ein Zeichen der Verwachsung der Pleurablätter an der betreffenden Lungenspitze und rührt wahrscheinlich von Richtungsveränderung, Knickung und dergl. an dem Rohre der Subclavia her.

Wir konnten dies Symptom in einigen Fällen, in denen das Williams'sche Phänomen vorhanden war, auf der zugehörigen Seite finden, zuweilen aber auch beiderseits oder auf der anderen Seite stärcker, zuweilen fehlte es. Irgend eine Constanz können wir ihm daher nicht zusprechen.

Wir müssen nach alledem sagen, dass vollwerthige sonstige physikalische Symptome für das Williams'sche Phänomen nicht vorhanden sind; dass ferner das Williams'sche Symptom entsprechend einer durch Phrenicuscompression an der Pleurakuppel hervorgerufenen unvollständigen einseitigen (oder auch beiderseitigen, dann aber meist quantitativ differenten) Zwerchfellparese zur Beobachtung gelangt, 1. bei ausgeheilten (chronisch latenten), 2. bei sog. frischen, auf einer Exacerbation eines alten Processes beruhenden tuberculösen Spitzenaffectionen, 3. bei solchen recenten Fällen, in denen es zu Pleuracomplicationen an der Spitze kommt, welche ihrerseits aber wegen der geringen respiratorischen Verschiebung der Pleurablätter an der Lungenspitze (durch pleurales Reiben etc.) nicht bemerkbar zu werden brauchen.

Ob nun immer die Aetiologie des Williams'schen Symptoms eine Phrenicuscompression ist, ob nicht doch mal eine infectiöse Neuritis etc. ätiologisches Gewicht bekommen kann, können wir nicht mit Bestimmtheit behaupten. Die Regel scheint das aber gewiss nicht zu sein.

1) Fernet, De quelques signes du début de la tuberculose pulmonaire chronique. Bull. de l'acad. de Méd. 3. S. XL. 41. 1898.

2) Burghart, Beitrag zur Diagnose der Lungenspitzenkatarrhe. Deutsche militärärztliche Zeitung. XXIX. 1. S. 18. 1900.

3) C. Gerhardt, Lehrb. d. Auscultation u. Percussion. 6. Aufl. 1900. S. 151.



XX.

Experimentelle Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Thieren.

(Mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Von

Professor Dr. **Rudolf Fischl** in Prag.

(Hierzu Tafel XIX u. XX.)

Vor etwa 2 Jahren begann ich gemeinsam mit Doc. Dr. F. Lucksch, früherem I. Assistenten am pathologisch-anatomischen Institute der deutschen Universität in Prag, jetzt Prosector am Landeskrankenhause in Czernowitz, eine Reihe von Untersuchungen über die Bedeutung der Thymus und der Nebennieren, welche durch die grosse Lückenhaftigkeit und Divergenz der diesbezüglich in der Literatur niedergelegten Ergebnisse angeregt wurden. Wir hatten uns dabei ausgiebiger materieller Unterstützung Seitens der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen zu erfreuen, der ich auch an dieser Stelle hierfür bestens danken möchte. Aus äusseren Gründen erwies es sich im Laufe der Arbeit als vortheilhafter, eine Theilung derselben eintreten zu lassen, so dass ich die Thymusexperimente übernahm, während Lucksch die Versuche betreffend die Nebennieren durchführte, welche an anderer Stelle zur Publication gelangen sollen. Auch unsere ursprüngliche Arbeitsstätte, das deutsche pathologische Institut, dessen Vorstand Hofrat Chiari unseren Untersuchungen grösstes Interesse und weitgehendste Förderung entgegenbrachte, musste verlassen werden, da sich seine Einrichtungen als zur streng aseptischen Durchführung grösserer Operationen ungenügend erwiesen, und gelangten die Thymusexperimente im Veterinärinstitute unserer Hochschule (Vorstand Prof. Dexler), die Nebennierenversuche im Institut für experimentelle Pharmakologie (Vorstand Prof. Dr. J. Pohl) zur Fortsetzung. Auch diesen beiden Herren sind wir für ihr Entgegenkommen sehr verpflichtet. Bei den Thymusoperationen haben Prof. Dexler und seine Assistenten Dr. W. Müller und Dr. Freund mein geringes chirurgisches Geschick durch ihre hochentwickelte Technik in ausgezeichneter Weise ergänzt und so die glatte Durchführung der oft schwierigen Eingriffe ermöglicht. Die letzte Etappe dieser Argonautenfahrten bildete die Uebersiedelung des Collegen Lucksch

nach Czernowitz, welche uns zu vorläufigem Abschluss der Untersuchungen und Publication ihrer bisherigen Ergebnisse veranlasst hat. Dieselben werden ihre weitere Fortsetzung und nach vielen Richtungen nothwendige Ausgestaltung erfahren, bei der wir in Hinkunft Jeder unseren eigenen Weg gehen müssen. Der Leser mag es im Hinblick auf die oben geltend gemachten Umstände entschuldigen, wenn ich mit Resultaten an die Oeffentlichkeit trete, deren Unvollständigkeit mir wohl bewusst ist.

Bevor ich mit der Schilderung der eigenen Versuche beginne, sei es mir gestattet, einen kurzen Ueberblick der bisher auf diesem Gebiete vorliegenden experimentellen Arbeiten zu geben, zumal ein solcher, der alle diesbezüglichen Publicationen berücksichtigen würde, noch nicht vorliegt. Die ersten Thymusexperimente stammen von Restelli (De thymo observationes anatomico-physiologico-pathologicae, Ticini Regii 1845), welcher Autor Schafen, Hunden und Kälbern die Briesel herausnahm. Die Ergebnisse seiner Arbeit sind keine sehr belangreichen, denn von 98 operirten Thieren überlebten nur sechs den Eingriff durch längere Zeit (9—23 Tage), alle fieberten und litten an Eiterungen im Thoraxraum, so dass irgendwelche Schlüsse aus den Versuchen nicht zu machen sind. Seine Methodik bestand darin, dass er die vom freigelegten Jugulum aus mit der Polypenzange gefasste Thymus herausdrehte oder, im Falle er auf diesem Wege keinen genügenden Zugang hatte, den knorpeligen Theil des Manubrium sterni abtrug und von da aus die Drüse exstirpirte.

Die ausgezeichnete, nach vielen Richtungen noch heute grundlegende Monographie von A. Friedleben (Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit, Frankfurt a. M. 1858) enthält auch eine grössere Zahl von Thymusexperimenten. Der Autor operirte Hunde in Aethernarkose, indem er einen Schnitt längs des Innenrandes des linken Kopfnickers führte, das Jugulum freilegte, die Zellscheide stumpf trennte und die nun sichtbar gewordene Thymus mittels einer an der Innenfläche des Manubrium sterni eingeführten Pincette fasste und in toto oder stückweise herausnahm. Bei Zickeln wurde nur die sogenannte äussere Thymus, welche zwischen den Halsmuskeln im Zellgewebe vor der Trachea liegt, entfernt. Was nun die Ergebnisse der vielcitirten Friedleben'schen Experimente anlangt, so ist vor Allem ein grosser Theil seiner Versuchsthiere eitrigen Wundinfectionen erlegen und muss daher ausser Rechnung kommen; auch die drei an jungen Geisen vorgenommenen Operationen sind nicht verwerthbar, da nur ein Theil der Thymus entfernt wurde, indem diese Thiere, wie ich dies bei Besprechung der eigenen Versuche näher ausführen werde, zwei Thymusabschnitte besitzen, die Operation somit eine unvollständige war, was übrigens Friedleben selbst hervorhebt. Von Experimenten an Hunden theilt der Autor in seinem Buche zwölf Einzelprotokolle mit, die jedoch bei genauerer Analyse gleichfalls eine starke Restriction erfahren müssen, wie ich gleich zeigen werde: ein Thier ging an Vaguspneumonie in Folge von zufälliger Verletzung dieses Nerven bei der Thymusexstirpation zu Grunde, zwei andere wurden kurze Zeit post operationem von anderen

Hunden todtgebissen, bei fünf Thieren gelang die Exstirpation der Drüse nur partiell, indem ein ziemlich grosser Theil derselben (bis zu zwei Dritteln) im Thoraxraume zurückblieb, so dass also das in unserem Sinne brauchbare Material auf vier Experimente zusammenschrumpft, in denen die ganze Thymus entfernt werden konnte und die Thiere den Eingriff genügend lange überlebten. Diese vier Versuche will ich nun in aller Kürze beschreiben: 1. Ein am sechsten Lebenstage operirter Hund ist nachher vollständig wohl, frisst gut und wächst stark. Das Thier wird im Alter von 17 Tagen getödtet, und erweisen sich bei der Obduction seine Organe als vollständig normal. 2. Ein im Alter von acht Wochen operirter Hund zeigt nach dem Eingriff gute Gewichtszunahme und liefert bei der am 22. Tage nach der Exstirpation erfolgten Tödtung und Section gleichfalls völlig normalen Befund. Interessant und für spätere Experimente anderer Autoren bedeutsam ist, was Friedleben von den Knochen dieses Thieres sagt; er findet dieselben im Bereiche der Extremitäten sehr blutreich, den Körper des Femur und der Tibia ganz biegsam, auf dem Sägeschnitte weite Markräume und eine dünne periostale Lage, die Spongiosa fest. Ob dieser Hund auch sonstige Zeichen von Rhachitis, denn um solche scheint es sich zu handeln, gezeigt habe, ist nicht mitgetheilt. 3. Ein am 10. Lebenstage operirtes Thier befindet sich nach dem Eingriff vollständig normal, nimmt glänzend an Gewicht zu und bietet bei der nach sechs Wochen erfolgten Tödtung und Section vollständig normales Verhalten. Endlich 4. wird ein vier Wochen alter Hund in gewöhnlicher Weise operirt und zeigt in der ersten Zeit Gewichtsabnahme, die aber Friedleben selbst auf die langsame Wundheilung und gleichzeitig vorhandene Diarrhoen zurückführt, erholt sich nach vier Wochen vollständig, wächst rapid, geht aber nach vier Monaten in Folge von irrationeller Fütterung ein und zeigt bei der Section schwere Darmveränderungen. Es sind dann noch zwei Versuche zu erwähnen, von denen der eine in Exstirpation der Milz bestand, welcher Eingriff von dem Thiere ganz symptomlos vertragen wurde, und, wie die Obduction (fünf Monate post operationem) ergab weder zur Hypertrophie der Thymus noch einer anderen Drüse geführt hatte, der zweite eine Thymusexstirpation bei einem sechs Wochen alten Hunde, die zu gar keinen Erscheinungen führte, und an die Friedleben 13 Tage später die Entfernung der Milz anschloss, worauf sich nach einiger Zeit Abmagerung einstellte, die bis zu dem 3½ Monate nach der ersten Operation erfolgten Tode des Thieres anhielt. Die Obduction desselben gab einen negativen Befund.

Bei den unvollständig operirten Ziegen betont Friedleben ihr besonders lebhaftes Wachsthum, das ihm ja auch bei einzelnen der Versuchshunde aufgefallen war. Von seinen sonstigen sehr mühevollen aber an begreiflichen Mängeln der Methodik krankenden Untersuchungen will ich hier nur das Wichtigste erwähnen: Er berichtet über eine rasch vorübergehende Leukocytose bei den ekthymirten Hunden und Geisen, die wir wohl richtiger als entzündlich oder postanämisch deuten, statt, wie Friedleben, in ihr eine directe Folge der Thymusexstirpation zu erblicken; er constatirte ferner eine Abnahme der festen Bestandtheile des

Blutes. Die Harnmenge war bei dem ekthymirten und entmilzten Hunde herabgesetzt, bei dem der Milz und Thymus beraubten Thiere erhöht; die thymuslosen, sowie der thymus- und milzlose Hund zeigten Harnstoffvermehrung, der milzlose Harnstoffverminderung, Resultate, mit denen beim besten Willen nicht viel anzufangen ist. Bei allen operirten Thieren liess sich vermehrte Stickstoffausscheidung im Urin feststellen, was in Rücksicht auf die constant vorhanden gewesenen Complicationen des Wundverlaufes gleichfalls nicht merkwürdig erscheint. Endlich wären noch die genaueren an den Knochen erhobenen Befunde zu registriren, die besonders im Hinblick auf später mitzutheilende Beobachtungen anderer Experimentatoren und unserer eigenen Ergebnisse von Interesse sind. Ausser den bereits geschilderten grob-physikalischen Veränderungen bei dem einen ekthymirten Hunde, die ich für spontane mit der Operation nicht in Zusammenhang stehende Rhachitis halte, fand Friedleben bei einem, wie er sagt, vor der Zeit des lebhaftesten Knochenwachsthums, nämlich am 10. Lebenstage operirten Hunde, dass dieses ein langsameres Tempo einschlug (dabei war diesem Thier die Thymus nur theilweise entfernt worden). Ein auf der Höhe des ersten Knochenwachsthums (nämlich im Alter von vier Wochen) operirter Hund zeigte im Bereiche der Compacta Abnahme, in dem der Spongiosa starke Zunahme der Erdsalze; endlich bot ein nach der Culmination des ersten Knochenwachsthums ekthymirtes Thier in der Spongiosa erhöhte Anbildung, in in der Compacta geringere Resorption dar, welchem Befunde weite Markhöhlen, dünne periostale Knochenlagen und Biegsamkeit der Knochen entsprechen. Analoge Befunde zeigten sich bei den partiell ekthymirten Geisen.

Ich habe die Resultate der experimentellen Untersuchungen Friedlebens absichtlich mit ziemlicher Ausführlichkeit wiedergegeben, da die meisten Autoren, welche sein Buch citiren, dasselbe nicht genau gelesen zu haben scheinen, und ich einmal festlegen wollte, wie wenig ergebnissvoll seine immer wieder angeführten Thierexperimente ausgefallen sind. Friedleben selbst, dessen verdienstlichste That ja der Nachweis der Haltlosigkeit des damals grassirenden Krankheitsbildes des Asthma thymicum bildet, war ein zu kritischer Kopf, um aus seinen Thierversuchen weitgehende Schlüsse zu ziehen. Meines Erachtens geht aus denselben nicht mehr hervor, als dass eine gelungene Exstirpation der Thymus bei jungen Hunden die Gesundheit und Entwicklung derselben nicht im Geringsten beeinträchtigt, wenn wir von den nächsten Operationsfolgen absehen, ja das Wachsthum sogar in günstigem Sinne beeinflussen kann. Die Resultate der Knochenuntersuchungen sind einerseits gar zu summarische und schematische, andererseits auf zu wenig Experimente basirt und ohne Rücksicht auf die in diesem Alter bei den Versuchsthieren nicht selten spontan auftretende Rhachitis behauptet, so dass auch ihre Werthigkeit starken Zweifel erregt.

Von der nächsten experimentellen Arbeit über die Thymus trennt uns ein Zeitraum von fast vier Decennien, indem erst im Jahre 1893 Langerhans und Saweliew (Virch. Archiv. f. pathol. Anat. 134. Bd. S. 344) derartige Versuche mittheilen. Sie operirten an Kaninchen und

Hunden (29 von ersteren, 2 von letzteren) und hatten im Ganzen 22 gelungene Experimente zu verzeichnen, von denen jedoch nur 11 verwerthbar erschienen, da die übrigen Thiere intercurrenten Krankheiten erlagen. Sie folgern aus ihren Versuchen, dass der Eingriff der totalen Thymusexstirpation an jungen Thieren von drei bis sechs Wochen ausgeführt werden könne, ohne dass es zu bestimmten Krankheits- oder Ausfallserscheinungen kommt.

Im folgenden Jahre demonstrirte Gluck (Berl. klin. Wochenschr. 1894, S. 670) in der Berliner medizinischen Gesellschaft einen Hund, dem er vor ein paar Tagen nach totaler Resection des Sternum die Thymus entfernt hatte und der keinerlei krankhafte Symptome darbot. Gleichzeitig theilte er mit, er habe bei einer Reihe anderer Hunde denselben Eingriff vor längerer Zeit ausgeführt und dieselben seien dauernd gesund geblieben.

Auf dem internationalen medizinischen Congresse zu Rom hielt Tarulli einen Vortrag über das gleiche Thema, welches er gemeinsam mit Lo Monaco bearbeitet hatte (Atti dell' XI. Congresso med. internaz., Turin 1894, Bd. II., pag. 19). Die Autoren hatten damals erst zwei Experimente an Hunden ausgeführt. Die Tiere wurden nach der Operation sehr gefrässig, wuchsen jedoch langsamer als Controlhunde. Im Blute fand sich Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl neben Zunahme der Leukocyten und transitorischer Eosinophilie, Die Muskelkraft der operirten Hunde war deutlich herabgesetzt, ihr Fell auffallend struppig, glanzlos, und liessen sich die Haare leicht ausrupfen. Die ausführliche Publication der beiden Autoren erschien erst drei Jahre später (Bolletino della Reale Accademia medica di Roma, XXIII., 1897, pag. 311) und betraf zahlreiche an jungen Hunden und Hühnchen angestellte Experimente. Die ersteren wurden unter Aetherbetäubung in der Weise operirt, dass man die Sternalinsertionen der tiefen Halsmuskeln ablöste und eventuell, falls die Thymus so noch nicht genügend zugänglich war, die Sternalansätze der obersten linksseitigen Rippen durchtrennte und die nun freigelegte Drüse exstirpirte. Fast stets kam es dabei zu Pneumothorax, den jedoch die Thiere rasch überwanden. Ekthymirungen wurden, soweit dies aus den mitgetheilten Protokollen hervorgeht, an 7 Hunden im Alter von 9 bis 85 Tagen vorgenommen, denen stets ein gleichaltriges Controlthier zugesellt wurde. Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, dass auch junge Thiere die Thymusexstirpation vertragen und ohne diese Drüse weiterleben können. Die Folgen der Operation äussern sich in Störung der Gesammternährung, Abnahme der Muskelkraft und Alterationen der Blutmasse, deren Wesen schon angedeutet wurde. Bei einem der Versuchsthiere entwickelten sich rhachitische Veränderungen im Bereiche der Schädel- und Extremitätenknochen. Die Section der längere Zeit nach der Ekthymirung getödteten Thiere, bei denen sich nach Wochen bis Monaten die geschilderten Störungen gänzlich oder theilweise wieder ausgeglichen hatten, ergab ausser Blässe der Körpermusculatur und des Herzfleisches ein negatives Resultat.

Sehr prägnante und bedeutsame Ausfallserscheinungen wurden bei

Hühnchen nach der Ekthymirung beobachtet. Von 18 Thieren, die im Alter von 2—5 Tagen operirt wurden (es handelte sich um totale Exstirpation der beiderseitig am Halse gelegenen grossen Drüse), starben 15 innerhalb acht Tagen unter den Erscheinungen von Schwäche der Beine, schwankendem Gang, Zittern des ganzen Körpers, welche Symptome gegen das Lebensende stetig zunahmen und schliesslich in einen soporösen Zustand übergingen, der zum letalen Exitus hinüberleitete. 2 Thiere vertrugen merkwürdiger Weise die Totalexstirpation ohne Nachtheil und erholten sich rasch. Bei unilateraler Entfernung eines Thymuslappens starb von 6 Hühnchen nur 1 unter den gleichen Symptomen wie die doppelseitig operirten, die anderen zeigten vorübergehende Schwäche und waren in kurzer Zeit vollständig restituirt. Aeltere Thiere, jenseits der ersten Lebenswoche, vertrugen uni- und bilaterale Ekthymirung ohne den geringsten Nachtheil. Bei einigen Hühnchen wurden Blutzählungen und Hämoglobinbestimmungen gemacht, welche post operationem starke Abnahme der Zahl der Erythrocyten und der Färbekraft neben Zunahme der weissen Blutkörperchen ergaben. Während also bei jungen Hunden die Thymusexstirpation einen das Leben der Thiere nicht beeinflussenden Eingriff darstellt, dessen Folgen sich beim weiteren Wachsthum verlieren, ist sie bei Hühnchen der ersten Lebenstage von schweren fast stets letal endenden Symptomen gefolgt, welche den Eindruck einer Vergiftung machen. Um den Einwand zu entkräften, dass die bei den Hunden aufgetretenen transitorischen Symptome etwa nur Folge der Operation als solcher seien, nahmen die Autoren bei einem Thiere alle Acte derselben bis auf die Entfernung der Thymus, bei einem zweiten die Exstirpation der Milz vor und vermissten bei beiden irgend welche Consequenzen.

Thiroloix und Bernard (citirt bei G. Ambrosini: De l'epithéliome du Thymus, Thèse de Paris, 1894, H. Jouve) berichten über Thymusexstirpationen bei jungen Kaninchen. Die betreffende Stelle lautet wörtlich: „MM. Thiroloix et G. Bernard étudient depuis plusieurs mois dans le laboratoire de M. Lanceraux les effets consécutifs à l'exstirpation totale du thymus chez les jeunes lapins. Après cette opération, facile à pratiquer, les animaux maigrissent et meurent en 3 ou 4 semaines avec de l'hypothermie et des convulsions. A l'autopsie, on trouve des noyaux d'apoplexie pulmonaire (C. orale)". Ausser dieser mündlichen Aeusserung, die Ambrosini in einer Fussnote seiner These mittheilt, konnte ich in der sorgfältigst nachgesehenen Literatur keinen weiteren Bericht über diese so merkwürdigen Versuchsergebnisse der beiden Forscher ausfindig machen.

Treupel (Münchener medic. Wochenschr., 1896, No. 38) entfernte einem älteren Hunde irrthümlicher Weise statt der Schilddrüse die Thymus und constatirte bei dem während der ersten fünf Tage sich normal verhaltenden Thiere am sechsten Tage Zuckungen in den Beinen. Diese verloren sich bald und der Hund bot keinerlei Krankheitssymptome dar, bis nach fünf Wochen wieder Zuckungen in den Extremitäten und im Anschlusse ein heftiger Krampfanfall sich einstellten. Das Thier erhielt mit gutem Erfolge Jodthyrin, ging jedoch nach weiteren sechs

Wochen in einer convulsiven Attacke ein. Ueber die Section ist nichts mitgetheilt.

Abelous und Billard (Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896, pag. 808) haben das Verhalten der Thymus beim Frosche zum Gegenstande experimenteller Untersuchungen gemacht und dabei sehr interessante Ergebnisse erhalten, die sehr an die von Tarulli und Lo Monaco bei jungen Hühnchen gewonnenen Resultate erinnern. Die Thymusdrüse scheint beim Frosch überhaupt eine andere Rolle zu spielen, als bei Warmblütern (schon Landois betonte, sie ersetze den Amphibien und Reptilien das ihnen fehlende Lymphdrüsensystem), denn sie persistirt durch das ganze Leben, ohne sich zu involviren, und die Exstirpation der paarig angelegten Drüse ist von unweigerlich zum Tode führenden Erscheinungen gefolgt. Diese bestehen in leichter Ermüdbarkeit, an die sich fortschreitende Parese der Musculatur schliesst, welche bis zum Exitus anhält, Entfärbung der Haut, Ulceration und Nekrose im Bereiche derselben, allgemeine Anschwellung des Körpers, Neigung zu Hämorrhagien und wässeriger Beschaffenheit des Blutes. Mikroskopisch fanden die beiden Autoren Quellung der Erythrocyten mit Blässe ihres Kernes, sowie Abnahme ihrer Zahl bei gleichzeitigem Anstieg der weissen Blutkörperchen. Der Tod trat nach bilateraler Thymusexstirpation frühestens nach 4—5 und spätestens nach 12—14 Tagen ein. Wurde nur die eine Thymus entfernt, so starben die Thiere, wenn überhaupt, später (nach 18—20 Tagen); bei den Ueberlebenden hypertrophirte die zurückgelassene Hälfte deutlich, die nach Totalexstirpation beobachtete Hautfärbung blieb aus. Die gesammten Erscheinungen werden von Abelous und Billard als Intoxicationssymptome aufgefasst, wobei sie zur Stütze dieser Behauptung noch weiterer Versuche anführten. So beschleunigt Injection von Blut und Serum ekthymirter Frösche bei subcutaner oder intraperitonealer Beibringung den Tod frisch operirter Thiere ganz wesentlich, andererseits verhindert die Implantation der exstirpirten Drüse unter die Rückenhaut den Eintritt der oben erwähnten Hautentfärbung.

Carbone (Giornale della Regia Accademia di Medicina di Torino, 1897, p. 561) experimentirte an Kaninchen und Hunden. Er fand nach Thymusexstirpation bei ersteren keine Differenz in der Körpergewichtszunahme und dem sonstigen Verhalten gegenüber Controlthieren des gleichen Wurfes und konnte auch in der Stickstoffausscheidung der beiden Thiergruppen keinen Unterschied feststellen. Von Hunden wurde nur einer thymektomirt, der andere als Controlthier verwendet; der ersterwähnte zeigte leichte Azoturie bei sonst normalem Verhalten, die C. auf Vagusreizung zurückzuführen geneigt ist, zumal sich eine solche bei der an Hunden schwierigeren Operation kaum vermeiden lasse.

Ghika (Etude sur le Thymus, Thèse de Paris, 1901, G. Steinheil), dem wir eine sehr lesenswerthe zusammenfassende Studie über das Gesammtgebiet der Thymusfragen danken, hat acht Katzen und dreizehn Kaninchen ekthymirt und zwar dreizehn Thiere mit gutem Erfolge. Fast sämmtlich magerten sie anfangs ab und zeigten in den ersten Tagen bis Wochen nach dem Eingriffe Stillstand der Entwicklung; bei einigen nahmen diese Erscheinungen progressiv bis zum Tode zu, bei anderen

machten sie später normalem Verhalten Platz, beim Rest fehlten sie überhaupt. Er betont den Einfluss des Alters der Thiere sowie individuelle Verhältnisse auf den Ausfall des Experimentes, indem mitunter vom selben Wurfe ein Theil sich empfindlicher zeige, als der andere. Eine detaillirtere Beschreibung der Versuche ist in der Arbeit nicht gegeben.

Hatten die bisherigen Experimentatoren bei totaler Ekthymirung, ausgenommen die Ergebnisse von Abelous und Billard bei Fröschen und von Tarulli und Lo Monaco bei Hühnchen aus den ersten Lebenstagen, im Grossen und Ganzen negative oder vorübergehende und zum Mindesten nicht specifische Ergebnisse erhalten, so trat C. Basch (Ueber Ausschaltung der Thymusdrüse, Verhandl. d. 19. Versamml. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk., Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1903, p. 239 und Wiener klin. Wochenschr., XVI., 1903, No. 31) mit einer ganzen Reihe von positiven und charakteristischen Folgen hervor, die er an ekthymirten Hunden und Kaninchen gewonnen hatte. Da sich die Angaben in seinen beiden Publicationen nicht vollständig decken, wollen wir diese gesondert besprechen. In dem Karlsbader Vortrage, der in den Verhandlungen abgedruckt ist, berichtet Basch über Versuche an Hunden, welche das Studium des Einflusses der Thymus auf das Knochensystem zum Gegenstande hatten; er ging dabei in der Weise vor, dass er bei ekthymirten und bei nicht ekthymirten jungen Thieren subcutane und complicirte Fracturen setzte. Während nun die Controlhunde einen massigen Callus zeigten, war bei den Versuchshunden nur geringe periostale Verdickung an der Bruchstelle zu constatiren, und traten diese Differenzen besonders an den ein bis zwei Monate nach der Ekthymirung fracturirten Thieren hervor, während sie bei den zwei Wochen post operationem fracturirten weniger prägnant waren, was an Skiagrammen demonstrirt wurde. Basch erklärt diese Differenz damit, dass die im Blute kreisende Thymussecretreserve erst nach einiger Zeit aus demselben verschwinde, worauf dann der Unterschied in der Bruchheilung schärfer hervortritt. Der klinische Verlauf der Fractur bei den Versuchsthieren erinnerte ihn an den der Infractionen bei rhachitischen Kindern. Die auf Grund dieser Beobachtungen vermutheten Beziehungen zwischen Thymusdrüse und englischer Krankheit, denen schon früher auf Grund theoretischer Raisonnements und der Resultate von Thymusdarreichung bei rhachitischen Kindern von Mettenheimer und Mendel Ausdruck gegeben hatten, veranlassten Basch, auch den Kalkstoffwechsel einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Dabei zeigte sich nun, dass ekthymirte Hunde durch den Harn viel mehr Kalk ausscheiden als nicht ekthymirte. Es wurde ferner die von Svehla, auf dessen Arbeiten wir noch zu sprechen kommen, zuerst studirte physiologische Wirkung der Thymusextracte nachgeprüft und in Uebereinstimmung mit diesem Autor nach intravenöser Injection Herabsetzung des Blutdruckes und bei toxischen Dosen daneben allgemeine Krämpfe und Athemstillstand constatirt. Wurde die exstirpirte Thymusdrüse dem Thier an einer anderen Hautstelle implantirt, so gelangte sie daselbst innerhalb 14 Tagen zur Resorption, worauf ziemlich unvermittelt unter allgemeinen Krämpfen der Tod eintrat. Eine der Thymusexstirpation angeschlossene Entfernung

der Milz hatte auf die geschilderten Veränderungen am Knochensystem keinen Einfluss. Die makro- und mikroskopische Untersuchung der Knochen ergab bei den Versuchsthieren Weicher- und Biegsamerwerden derselben, Zurückbleiben in der Entwickelung und Ossification, Hyperämie, Verbreiterung und Unregelmässigkeit der Epiphysenlinie, sowie Dilatation der Markräume. An frischen Fracturen fand sich beim ekthymirten Hunde ein nur geringer periostaler Callus, beim Controlthier mächtige peri- und endostale, oft die ganze Markhöhle sklerosirende Knochenwucherung, was Basch in Karlsbad an Kaiserling-Präparaten demonstrirte.

In seiner zweiten Mittheilung bezeichnet er Kaninchen zum Studium der von ihm beschriebenen Veränderungen für weniger geeignet als Hunde. Seine Operationsmethode bei letzteren ist folgende: Das Sternum wird in seiner knorpeligen Raphe bis zum unteren Drittel discidirt, die Thymus unter Leitung des Auges entfernt, grössere Gefässe unterbunden und schliesslich Knochen- und Hautnaht angelegt. Der bei solchem Vorgehen kaum vermeidbare Pneumothorax hat keine weiteren Folgen, wie Versuche an Controlthieren zeigen, an denen alle Operationsacte bis auf die Herausnahme der Drüse vorgenommen wurden. Bezüglich des Fracturverlaufes sagt Basch, dass beim nicht ekthymirten Hunde schon nach acht bis zehn Tagen ein mächtiger Callus vorhanden sei, der viele Wochen persistirt, und dass die Thiere schon eine Woche nach der Verletzung das Bein zu benutzen vermögen. Beim ekthymirten Hunde findet sich eine wesentlich geringere Verdickung an der Bruchstelle, oft fehlt der Callus gänzlich, das Thier hinkt nach neun bis zehn Tagen noch deutlich, und der klinische Verlauf der Fractur erinnert lebhaft an den rhachitischer Infractionen, was so weit geht, dass es sogar wiederholt zu Pseudarthrosenbildung kommt. Auch die zur Erzeugung des Knochenbruches nöthige Kraft ist beim thymuslosen Thiere geringer, so dass sogar die Wahl der Bruchstelle an den weichen Knochen mitunter Schwierigkeiten macht, weshalb in einigen Fällen complicirte Fracturen angelegt wurden. Je grösser die Thymus bei den Versuchs- und Controlhunden gleichen Wurfes ist, desto belangreichere Differenzen beobachtet man im Verhalten des Callus, weshalb Basch einen directen Zusammenhang zwischen Grösse der Drüse und Mächtigkeit des Callus als Ausdruck der Ossificationsenergie annimmt. Paraffininjectionen in die Thymus, welche zur Zerstörung des Organs führten, hatten den gleichen Effect wie die Exstirpation. Bezüglich des Kalkstoffwechsels macht Basch in seiner zweiten Mittheilung zahlenmässige Angaben und sagt, er habe beim thymuslosen Thiere zwei- bis fünfmal grössere Mengen von Kalksalzen im Harn nachweisen können, als beim Controlhund. In Betreff der Thymusextracte bemerkt er, dass Aufbewahrung bei Zimmertemperatur ihre Wirkung schädige. Die Exstirpation der Milz wird von ekthymirten Thieren gut vertragen und zeigt sich nach diesem Eingriff als einzige Folge stärkere Leukocytose. Auf die Fracturheilung hat diese Operation, wie bereits erwähnt, keinen Einfluss; auch Entfernung einer Nebenniere vor der Thymusausschaltung ist diesbezüglich ohne Effect, ja die bei einem Thiere nebst der Ekthymirung vorgenommene Entfernung einer

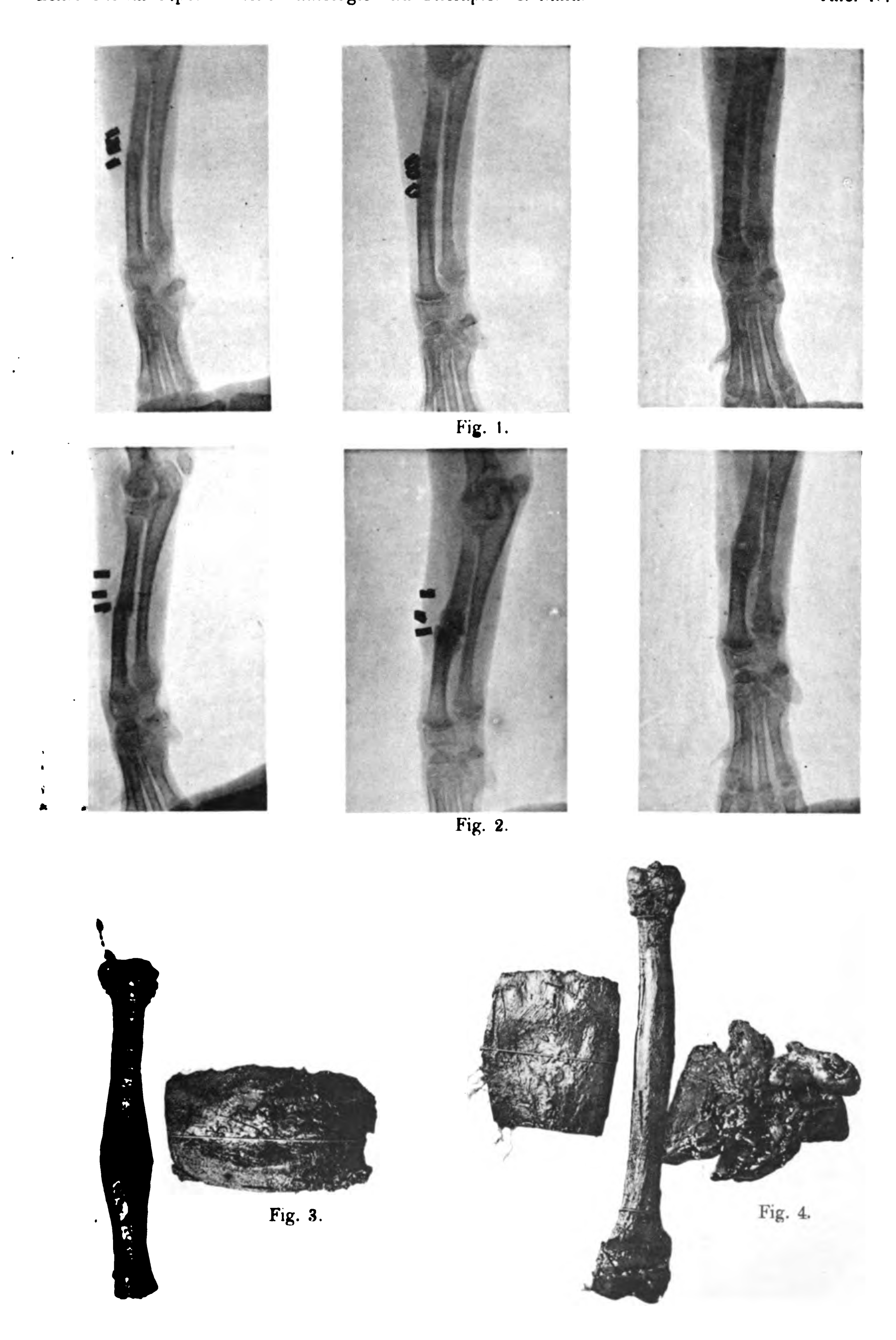


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.



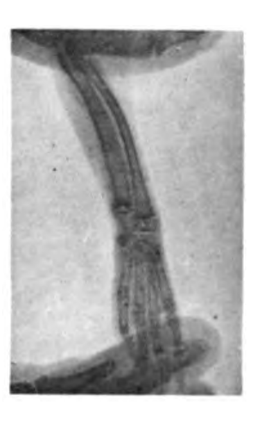



Fig. 5.






Fig. 6.





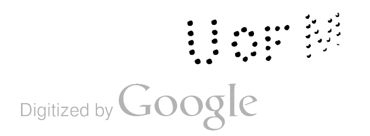

Fig. 7.

Nebenniere und der Milz änderte nichts an den durch die Beseitigung der Thymus geschaffenen abnormen Ossificationsverhältnissen. Die Reimplantirung der eigenen oder der Thymus eines Geschwisterthieres in die Bauchhöhle, wo dieselbe rasch einheilt, ist von reichlicher Callusbildung gefolgt, während bei Einbringung der Drüse in eine Hauttasche rasche Resorption derselben und kurz darauf Tod des Thieres unter Lähmung der Hinterbeine und allgemeinen Krämpfen eintritt. Schliesslich kommt Basch in seiner zweiten Publication noch auf die Verhältnisse an den Knochen ekthymirter Hunde genauer zu sprechen, kann sich jedoch nicht entschliessen, die volle Analogie derselben mit Rhachitis zu behaupten.

Cozzolino (Intorno agli effetti dell' estirpazione del timo nei giovani conigli. La Pediatria. 1903. p. 144 und Deformazioni dello scheletro degli arti nei giovani conigli in seguito all' ablazione del timo. La Pediatria. 1903. p. 620) operirte junge Kaninchen von 300—400 g Gewicht und konnte bei den Thieren, wie er in seiner ersten Mittheilung sagt, weder trophische Störungen, noch grössere Gefrässigkeit, noch (ein bis zwei Monate nach der Ekthymirung) irgend welche Veränderungen am Skelett, Blultalterationen, Lähmungen, Spasmen, Convulsionen oder endlich irgend welchen Einfluss auf die Gewichtszunahme constatiren. Auch starb ihm kein Thier an den Folgen der Thymusexstirpation. Das einzige positive Ergebniss seiner Experimente bestand zur Zeit seiner ersten Publication darin, dass frisch ekthymirte Kaninchen einer nachträglichen Intoxication mit Diphtheriegift früher erlagen als die Controlthiere, doch auch diese Differenz schwand einige Zeit nach dem Eingriff, was Cozzolino durch vicariirendes Eintreten der Milz, Lymphdrüsen und Thyreoidea für die verloren gegangene Thymus erklärt.

Um so bemerkenswerther ist es, dass derselbe Autor in einem zweiten Aufsatze berichtet, er habe bei zwei vor drei Monaten ekthymirten Kaninchen Verkrümmung der Vorderbeine, bei einem derselben Verminderung des Wachsthums und Anschwellung der Gelenkenden beobachtet und die gleichen Befunde wenige Tage später an den Hinterbeinen erhoben. Beide Thiere gingen unter Gewichtsverlust an progredienter Kachexie ein, und bei histologischer Untersuchung fand Cozzolino im Bereiche der geschwollenen Epiphysen unregelmässige Proliferation des Knorpels und reichliche Gefässneubildung im Knochen. Trotz noch fehlender Controlexperimente ist er auf Grund dieser Beobachtungen geneigt, einen Zusammenhang zwischen Thymusdrüse und Rhachitis anzunehmen.

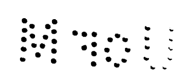
Die letzte Arbeit auf dem Gebiete der experimentellen Thymusexstirpation ist die vor wenigen Wochen erschienene Publication von F. Sinnhuber (Zeitschrift für klin. Medicin. 54. Bd. 1904. S. 38). Dieser Autor operirte an Hunden und fand, dass die Entfernung der Thymus das Befinden der Thiere in keiner Weise stört. Die Kalkausscheidung war bei den ekthymirten Hunden Anfangs vermindert, später, als sie sich von den Operationsfolgen erholt hatten, normal und niemals gesteigert. Er schliesst aus seinen Versuchen, von Beziehungen der Thymus zu Rhachitis könne keine Rede sein, und diese Drüse scheine überhaupt im Extrauterinleben keine nennenwerthe Rolle zu spielen.



Ausser diesen Publicationen enthält die Literatur noch einige andere sich mit der Thymus beschäftigende experimentelle Arbeiten, die ich hier kurz anführen will. Es sind da zunächst die Studien von Svehla über die Wirkung der Thymusextracte zu nennen (Wien. medic. Blätter. 1896. No. 46—52 und Archiv für experim. Pathologie. 43. Bd. 1900. S. 321). Dieser Autor arbeitete mit Extracten der frischen oder getrockneten Thymus von Mensch, Rind, Schwein und Hund, welche in der Weise bereitet wurden, dass er die fein zerriebene Drüse 24 Stunden in destillirtem Wasser macerirte und dann durch feine Leinwand filtrirte, oder das in möglichst kleine Stückchen zerlegte Organ bei 50° C. trocknete, pulverisirte und mit physiologischer Kochsalzlösung auszog. Zu den Versuchen wurden zehnprocentige, auf 30° C. erwärmte Lösungen benutzt, von denen die mit Opium oder Curare vorbehandelten Hunde 2—163 ccm in eine Femoralvene injicirt erhielten. Sämmtliche zur Verwendung gelangten Extracte erzeugten Blutdruckdepression in Folge von Schwächung oder Paralyse der Vasoconstrictoren (dabei bemerkt Svehla in dem mir dedicirten Separatdrucke, dass die Toxicität der Extracte bei jungen Thieren grösser war als bei gleich schweren älteren) Pulsbeschleunigung durch directe Einwirkung auf das Herz und bei hohen Dosen Tod der Thiere unter Erscheinungen von Unruhe mit nachfolgendem Collaps und Dyspnoe, wobei die Section Erstickungstod ergab. (Hier findet sich in meinem Exemplar die gleiche Bemerkung betreffend Thiere verschiedenen Alters und analogen Gewichts.) Auf Grund seiner Versuche ist Svehla geneigt, das Asthma thymicum und die Mors thymica als Folgen einer Hyperthymisation des Blutes anzusehen.

In seiner zweiten Arbeit hat der in Rede stehende Autor die Wirkungen der Extracte der Thymus, Thyreoidea und Nebennieren von Embryonen und Kindern respective reifen Thieren einer vergleichenden Prüfung unterzogen und bei seinen wieder an Hunden angestellten Versuchen constatirt, dass Nebennierenextracte bereits bei 26,5 cm langen Rinderembryonen wirksam sind, Thyreoideaextracte erst bei 50 cm langen und Thymusextracte erst bei 60 cm langen Föten, dabei blieb während des ganzen Embryonallebens die Nebenniere das wirksamste Organ. Beim Menschen erwiesen sich zuerst die Thymus, dann die Schilddrüse und zuletzt die Nebennieren als wirksam, doch tritt die Wirkung der beiden erstgenannten Drüsen später an Stärke gegen die der Nebennieren zurück.

Auch die Beziehungen der Thymus zu anderen Blutgefässdrüsen waren Gegenstand mehrfacher Untersuchungen. So fanden Cadéac und Guinard (Comptes rendus de la Société de Biologie. 1894. p. 508) bei zwei Lämmern, denen sie vor einigen Monaten die Schilddrüse exstirpirt hatten, die Thymus vergrössert. Gley (Comptes rendus de la Société de Biologie. 1894. p. 528) hatte bei Hunden nach dieser Richtung negative Ergebnisse, während bei Kaninchen die Entfernung der Thyreoidea von Vergrösserung der Thymus gefolgt war. Hofmeister (Fortschritte der Medicin. Bd. X. H. 4) sah bei Hunden nach Schilddrüsenentfernung compensatorische Hypertrophie der Milz und besonders der Thymus, Massenzunahme der Hypophyse und Zurückbleiben

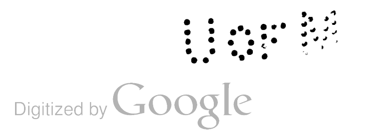


des Knochenwachsthums. Laudenbach (citirt bei Bonnet, Gazette des hôpitaux. 1899. No. 140 u. 143) fand in einem Falle von experimenteller Milzexstirpation eine auffallend grosse Thymus, Bonnet (l. c.) constatirte bei Ratten nach Nebennierenexstirpation Thymushypertrophie. Targhetta (Etude sur le thymus. Paris. O. Doin. 1902) erwähnt, man beobachte bei ekthymirten Thieren rothes proliferirendes Knochenmark; derselbe Autor citirt Untersuchungen von Calzolari, welcher Kaninchen castrirte und nach $1^1/_2$ bis 6 Monaten tödtete, wobei er eine im Vergleich zu den Controlthieren absolut und relativ grosse Thymus von lichter Farbe fand, die sich bei mikroskopischer Durchsicht als wenig involvirt erwies. Béclard (citirt bei Cozzolino s. o.) beobachtete nach Thymusexstirpation Schilddrüsenhypertrophie und umgekehrt; endlich machten Petrone und Bagalá (Le modificazione della milza e del timo in alcune anemie sperimentali. La Pediatria. 1903. p. 505) Versuche darüber, ob Milzexstirpation zu Thymushypertrophie führe, doch überlebten die Thiere den Eingriff nicht lange genug, um ein diesbezügliches Urtheil zu ermöglichen.

Die seiner Zeit von Brieger, Kitasato und Wassermann behauptete Schutzwirkung der Thymus gegen Infectionen wird von Saweljew (Medicina 1895) als zu Recht bestehend bezeichnet, da in seinen Versuchen thymectomirte Thiere Milzbrandimpfung schlechter vertrugen als die Controllthiere. Cozzolino (loco cit.) konnte, wie ich schon erwähnt habe, eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegen Diphtheriegift nur kurz nach der Thymusexstirpation constatiren, und auch Versuche von Flamini (Discussionsbemerkung zum Vortrage Cozzolino's) mit Thymushiston fielen negativ aus.

Die Frage nach den Beziehungen der Thymus zur Blutkörperchenregeneration wurde zuerst von Braunschweig (Inauguraldissertation, Dorpat 1891) experimentell in Angriff genommen, indem dieser Autor bei Hunden und Katzen Aderlässe, Zerstörung der Erythrocyten auf chemischem Wege durch Cyanjod und Toluylendiamin, Milzexstirpationen und solche mit nachfolgender Venaesectio durchführte, ohne einen Einfluss der Thymus auf die Blutkörperchenregeneration im extrauterinen Leben nachweisen zu können. Allerdings arbeitete er zumeist mit erwachsenen Thieren.

Die vorübergehende Abnahme der Zahl der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes neben leichter Leukocytose in den Experimenten von Tarulli und Lo Monaco (loco cit.) habe ich bereits erwähnt. Carbone (loco cit.) constatirte bei den Versuchs- und den Controllthieren, bei welch' letzteren er alle Phasen der Operation bis auf die Entfernung der Thymusdrüse durchführte, Abnahme des Hämoglobingehaltes ohne Aenderung der Erythrocytenzahl sowie unbedeutende, inconstante und rasch vorübergehende Leukocytose, hatte somit negative Ergebnisse. Ver Eecke (Bulletin de l'Académie royale de méd. de Belgique, IV. série, tome XIII, 1899, p. 67) glaubt auf Grund seiner Untersuchungen an Fröschen gleichfalls nicht an eine Neubildung von Erythrocyten in der Thymus. Endlich konnten Petrone und Bagalá (loco cit.) bei ihren an Kaninchen und Hunden vorgenommenen Versuchen der Erzeugung posthämorrhagischer



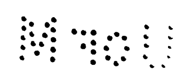
Anämie weder Proliferation der lymphatischen Elemente in der Thymus noch Hypertrophie dieser Drüse feststellen, sondern fanden sie im Gegentheil atrophisch, so dass sie die Ansicht aussprechen, dieselbe könne im extrauterinen Leben weder als hämato- noch als lymphopoetisches Organ bezeichnet werden.

Ueber Thymuszufuhr liegen Versuche von Charrin und Ostrowsky (cit. bei Bonnet s. ob.) vor, welche Hunden 3 bis 4 Monate hindurch täglich 3—4 g Thymus subcutan injicirten und darnach Knochendeformation beobachteten. Minkowski (Verhandl. des Congress. für inn. Medicin, Wiesbaden 1898) sah bei Hunden nach Verfütterung von Kalbsthymus eine stickstoffhaltige Säure im Harn auftreten, welche er Urotinsäure nennt, und die mit Allantoin identisch sein dürfte. Tarulli und Curatulo (cit. bei Targhetta s. ob.) constatirten nach Thymus- und Ovarienverfütterung Azoturie und Phosphaturie.

Die Beziehungen der Thymus zur Ernährung sind von Ver Eecke (loco cit.) auf Grund seiner Beobachtungen über die Involution der Drüse bei Sommerfröschen während der kalten Jahreszeit dahin gedeutet worden, dass er eine nahe Relation annimmt.

Dieser Besitzstand an die Thymus betreffenden experimentellen Arbeitsergebnissen ist in der Literatur enthalten, und wir müssen nach Durchsicht derselben eingestehen, dass er auf der einen Seite wenig zur Frage des Zweckes dieser Drüse mit innerer Secretion beiträgt, auf der anderen Seite in seinen positiven Resultaten eine solche Summe von Widersprüchen aufweist, dass eine nochmalige Inangriffnahme des Gegenstandes vollständig berechtigt erscheint. Im Folgenden will ich in aller Kürze meine bisherigen Untersuchungsergebnisse mittheilen, kann es jedoch nicht unterlassen, nochmals mit Nachdruck zu betonen, dass es sich um eine durch die Eingangs erwähnten Umstände veranlasste **vorläufige** Publication handelt, deren Unvollständigkeit mir wohl bewusst ist und durch weitere im Gange befindliche Arbeit ergänzt werden wird.

Nach einigen Vorversuchen, welche über die Technik der Thymusexstirpation und die dabei zu beobachtenden Cautelen orientiren sollten, begannen die Experimente zunächst an jungen Ziegen von 3—4 Wochen. Diese Thierart, mit der schon Friedleben gearbeitet hatte, wurde einestheils wegen ihrer Grösse, die ein leichteres Operiren versprach, dann aber, und zwar hauptsächlich aus dem Grunde gewählt, weil sie nach den Angaben von Ellenberger und Baum eine am Halse zwischen den tiefen Muskeln seiner Vorderfläche gelegene Thymusdrüse besitzen sollte, deren Entfernung somit einen sehr leichten, ohne Eröffnung einer Körperhöhle durchführbaren Eingriff dargestellt hätte. In der That findet man bei jungen Ziegen eine bis zu 20 cm lange, schmale und dünne, wohl abgegrenzte Thymus auf der Trachea lagernd, deren Exstirpation, wenn sie nach den Regeln strenger chirurgischer Asepsis ausgeführt wird, einen ganz belanglosen Eingriff bildet. Bezüglich der Methodik will ich bemerken, dass die Thiere in Rückenlage auf dem von Professor Dexler construirten Operationstische (beschrieben in der Zeitschr. für Thiermedicin, 8. Band, 1904, S. 350) aufgespannt wurden, worauf wir das sorgsam und in weiter Ausdehnung rasirte Operationsfeld einer gründ-



lichen Säuberung mit Seife und Bürste, Alkohol und Aether unterzogen, mit sublimatgetränkter Gaze bedeckten und durch einen ringsherum angelegten, mit Nähten fixirten sterilen Billrothbattiststreifen abgrenzten. Die unter Aethernarkose vorgenommene Exstirpation dieser Thymusdrüse bedarf zu ihrer Ausführung weniger Minuten und geht fast ohne jede Blutung vor sich. Die lange Halswunde wurde mittelst Michel'scher Klammern geschlossen, mit einem Streifen Dührssengaze bedeckt und durch eine mittelst fortlaufender Naht oder wieder durch Klammern fixirte Billrothbattistkappe geschützt, unter welchem Verbande in wenigen Tagen reactionslose Heilung eintrat. Die so behandelten Thiere, welche nicht die geringsten Krankheits- oder Ausfallsymptome zeigten und kurze Zeit nach der Operation vollständig erholt waren, kamen nach mehrtägiger Beobachtung im Institute, sobald sie sich an Grünfutter gewöhnt hatten, zur weiteren Pflege in einen in der Nähe der Stadt gelegenen Fabriksgarten, um ihre natürliche Lebens- und Ernährungsweise beizubehalten, worauf ich grossen Werth lege, und befanden sich dort in jeder Beziehung vollständig normal. Um uns über die Topographie der Halsgegend bei der jungen Ziege genauer zu orientiren, opferten wir ein Thier und constatirten bei dessen Section die überraschende Thatsache, dass dasselbe neben der in den bisherigen Experimenten entfernten Thymus noch eine zweite reichlich kinderfaustgrosse Briesel innerhalb des Thoraxraumes besass, welche, bis zum Jugulum hinaufreichend, sich nach unten gegen den Aortenbogen erstreckte, und deren Exstirpation nicht ohne Eröffnung des Mediastinum möglich war. Von ihrer Existenz muss schon Friedleben, dessen Arbeit mir zur Zeit des Beginnes der Versuche nur im Referat bekannt war, gewusst haben, denn er sagt ausdrücklich, er habe bei Geisen nur die äussere Thymus entfernt; später gerieth diese, wie ja so manche andere medicinische Thatsache, offenbar in Vergessenheit, wie dies aus den Angaben eines der gangbarsten Handbücher der Anatomie unserer Hausthiere hervorgeht. Diese beiden Thymusabschnitte, die wir im Folgenden als äussere und innere Thymus bezeichnen wollen, stehen mit einander oft in gar keiner Verbindung; seltener zieht eine schmale Brücke von Gewebe vom unteren Pol des äusseren zum oberen des inneren Drüsenabschnittes, deren Trennung allem Anscheine nach meist in der letzten Zeit des Fötallebens erfolgt. Wir waren durch diese Constatirung genöthigt, die bisher unvollständig operirten Thiere nochmals herzunehmen, um ihnen den zurückgebliebenen Rest der Drüse zu entfernen und bei den nächsten Versuchen beide Lappen gleichzeitig zu exstirpiren. So einfach nun die Beseitigung der äusseren Thymus ist, so schwierig gestaltet sich der zweite Act der Operation, welcher zu tiefem Eingehen in die obere Brustapertur nöthigt, wobei nicht selten starke Blutung erfolgt und nahezu regelmässig Pneumothorax eintritt, welchen zwar die Thiere im Allgemeinen gut vertragen und rasch beseitigen, der jedoch den Eingriff an sich immerhin zu einem schweren gestaltet. Wir hatten auch, bevor die genügende Sicherheit der Methodik erreicht war, ein paar Infectionen zu verzeichnen und verloren fünf Thiere an eitriger Mediastinitis und Pleuritis. Bei acht jungen Ziegen gelang die Exstirpation beider Thymusabschnitte in ganz tadelloser Weise und



war der Verlauf, abgesehen von dem vorübergehenden Pneumothorax, ein uncomplicirter. Keines dieser durch eine Reihe von Monaten beobachteten Thiere bot irgend eine Erscheinung dar, welche auf den Ausfall eines für seinen Körperhaushalt wichtigen Organs gedeutet hätte. Die Fresslust war bei den operirten Ziegen ebenso lebhaft wie bei den Controllthieren, die Gewichtszunahme war bei beiden Kategorien gleich, alle zeigten lebhaftes Längenwachsthum, ja eine ecthymirte Ziege imponirte geradezu durch ihre mächtige Entwicklung, welche die des unter den gleichen Verhältnissen gehaltenen Controllthieres ganz wesentlich übertraf. Rhachitische Erscheinungen konnten an keinem der Thiere beobachtet werden. Einige Ziegen wurden nach über sechs Monate langer Beobachtung von Professor Dexler zu Hirnoperationen verwendet, und bei zweien derselben, die diesen Eingriffen erlagen, konnte man sich von der vollständigen Ausrottung beider Thymusabschnitte und der reactionslosen Heilung überzeugen. Dabei ist die Drüse bei der jungen Ziege ein so stark entwickeltes Organ (beide Theile wiegen, wie wir wiederholt constatirten, bis zu 50 g und darüber), dass man ihr a priori eine bedeutungsvolle Aufgabe zuweisen würde, ihre absolute und relative Entwicklung ist, wie dies ja schon ihre doppelte Anlage beweist, viel beträchtlicher als bei jungen Hunden und Kaninchen, und doch scheint sie für das Extrauterinleben des Thieres ganz belanglos zu sein.

Einem der Thiere wurde die innere Thymus einer zweiten Ziege, die unmittelbar nach ihrer schonenden Herausnahme in körperwarme physiologische Kochsalzlösung gelegt worden war, durch eine Laparotomiewunde in die Bauchhöhle gebracht und mittels einiger Nähte am Peritoneum parietale fixirt. Dieses Thier besass also, wenigstens eine Zeit lang, drei Thymuslappen, einen äusseren, einen inneren und einen abdominalen, ohne dass diese Hyperthymisirung bei ihm die geringsten Erscheinungen hervorgerufen hätte. Ob eine Resorption der implantirten Thymus erfolgt ist, oder ob diese am Orte ihrer Einpflanzung anheilte, bin ich nicht in der Lage zu sagen, da das Thier daraufhin nicht untersucht worden ist; jedenfalls hat der Eingriff sein Befinden in keiner Weise beeinträchtigt.

Zwei Ziegen, und zwar einem vollständig ecthymirten und einem Controlthiere, wurde am rechten Vorderbein der Metatarsusknochen subcutan fracturirt und zwar genau vier Wochen nach der bei der einen Ziege vollzogenen Operation. Die Fractur wurde in einem Pappschienen-Stärkekleisterbindenverbande fixirt und in achttägigen Intervallen mehrmals skiagraphisch aufgenommen. Die fast genau symmetrisch angelegten Brüche, bei deren Hervorrufung eine Differenz in der aufgewendeten Kraft nicht zu constatiren war, erwiesen sich in Bezug auf die Heilungsdauer, die Mächtigkeit des Callus und den Zeitpunkt des Wiedereintrittes der Gebrauchsfähigkeit der betreffenden Extremität als vollkommen identisch.

Da die gehofften Vortheile des Vorhandenseins einer bloss aussen am Halse gelegenen und leicht exstirpirbaren Thymus nicht zutrafen, die Operation sich somit bei jungen Ziegen um nichts einfacher und belangloser gestaltete als bei anderen Thieren, während die Kosten des Ver-

suchsmaterials hoch und seine entsprechende Unterbringung und Pflege umständlich waren, nahmen wir nach Abschluss der erwähnten Experimente von dieser Thiergattung Abstand und arbeiteten weiterhin lediglich an jungen Hunden und Kaninchen.

Von den erstgenannten gelangten 15 zur Operation, sämmtlich junge Thiere aus den ersten zwei Lebensmonaten, da später, wie entsprechende Vorversuche zeigten, sich die Thymus so schnell zurückbildet, dass es grosse Schwierigkeiten macht, die Drüse überhaupt aufzufinden. Bei den jungen Hunden, deren Gewicht zwischen 1 und $2^1/_2$ Kilo schwankte, und welche verschiedenen Rassen angehörten (vorwiegend Rattler und kleine, langhaarige bernhardinerähnliche Thiere), war die Thymus verschieden gross; wir fanden Drüsen von Wallnuss- bis zu Säuglingsfaustgrösse. Ihre Lage ist insofern recht unbequem, als sie nicht selten mit ihrem gabelig gespaltenen unteren Theile bis zum Pericard herabreicht, sodass bei der Exstirpation sehr tief eingegangen werden muss, was oft zu stärkerer Blutung, bisweilen zu Infection des Brustfells und Herzbeutels und nahezu immer zu Pneumothorax führt. Die Operation geschah in der Regel ohne Narkose, nur bei grösseren Hunden wurde oberflächliche Aetherbetäubung eingeleitet. Um uns einen besseren Zugang zur Drüse zu schaffen, ohne das Manubrium sterni durchtrennen zu müssen, haben wir bei einigen Thieren das obere Drittel desselben abgetragen, worauf es leicht möglich war, die nunmehr mit ihrer oberen Spitze freiliegende Thymus in Péans einzuhaken und vorsichtig auszuschälen. Fünf Thiere verloren wir an Complicationen, darunter zwei in Folge stärkerer Blutung während der Operation, deren tiefsitzende Quelle nicht genügend rasch gefunden werden konnte, drei an Wundinfection, die zu eitriger Pleuritis und Pericarditis führte, und zwei Hündchen gingen relativ bald nach der Ekthymirung an Staupe ein, sodass wir nur acht Thiere als verwerthbare Objecte benutzen konnten, von denen sechs ekthymirt waren und zwei als Controlhunde dienten. Bei keinem der operirten Thiere war irgend eine auf den Verlust der Thymus zu beziehende Erscheinung festzustellen; bei einigen durch Injection von Chloroform in das Herz getödteten Hunden überzeugte ich mich davon, dass die Thymus restlos entfernt worden war und weder local im Bereiche des Operationsgebietes noch in den inneren Organen Veränderungen bestanden. Besonderes Interesse verdienen die bei den Thieren vorgenommenen Fracturirungen und Trepanationen. Drei Versuchs- und den zwei Controlhunden wurden die rechtsseitigen Vorderfussknochen gebrochen und zwar, um ganz symmetrische Stellen zu treffen, von einer Hautwunde aus mittels Kneipzange, worauf, nach vorheriger Klammerung der Wunde, die Extremität mit Jodoformgaze verbunden und in Holzwolle gewickelt wurde. Die Fractur, welchen einen Monat nach der tadellos abgelaufenen Ekthymirung gesetzt worden war, heilte ohne Dislocation, und ergaben die in achttägigen Intervallen gemachten Röntgenaufnahmen, dass bei zwei von den ekthymirten Hunden eine entschieden mächtigere und festere Callusbildung zu verzeichnen war als bei den Controlthieren. Ich reproducire hier zwei derartige Bildserien (Fig. 1 u. 2), die das geschilderte Verhalten deutlich illustriren. Einem der Controlhunde und

einem ekthymirten Thiere wurde einen Monat nach Entfernung der Thymus bei dem letzterwähnten mittels Kronentrepans eine runde Knochenscheibe aus dem Hinterhauptsbein herausgebohrt (beide Hunde dienten auch zu Fracturversuchen, die kurze Zeit nach der Trepanation vorgenommen wurden). Bei der einen Monat später vorgenommenen Tödtung der beiden Thiere erwies sich der Verschluss der Schädellücke bei beiden Hunden etwa in gleicher Weise vorgeschritten. Die Knochen der fracturirten Extremitäten und die beiden trepanirten Schädelstücke wurden in Müller'sche Flüssigkeit eingelegt, um später untersucht zu werden, und zwar namentlich in Rücksicht auf etwaige rhachitisähnliche Veränderungen, weshalb von einer anderweitigen Entkalkung, welche die Färbbarkeit der osteoiden Substanz alterirt, Abstand genommen worden ist. Diese Procedur ist so langwierig, dass ich noch nicht daran gehen konnte, die Objecte zu schneiden. Um jeden Irrthum auszuschliessen, ist die Thymus des Controlthieres den betreffenden Knochen beigelegt. Die Unterschiede in der Callusbildung an den Extremitätenknochen zu Ungunsten des normalen Hundes sowie die nahezu gleiche Beschaffenheit der Trepanlücke sind übrigens so deutlich zu constatiren, dass sie auch an den hier wiedergegebenen Photographien der Müllerpräparate ohne Weiteres in die Augen springen (Fig. 3 u. 4).

Auf Grund des bisherigen Standes meiner Versuche an Hunden bin ich somit nur in der Lage, mich dahin zu äussern, dass, von eventuellen mit den Functionen der Thymus nicht zusammenhängenden Complicationen abgesehen, die operative Entfernung dieser Drüse bei jungen Hunden zu einer Zeit, um welche sie sich noch nicht im Zustande der Involution befindet, einen für die Gesundheit und das Gedeihen der Thiere belanglosen Eingriff darstellt. Die von Basch beschriebene Verzögerung der Ossification an künstlich gesetzten Brüchen konnte ich in meinen bisherigen Experimenten nicht beobachten und fand im Gegentheil bei thymuslosen Hunden eher etwas stärkere Callusentwickelung. Ob dies ein zufälliges Ereigniss oder eine gesetzmässige Erscheinung ist, will ich erst auf Grund grösserer Versuchsreihen entscheiden. Von rhachitischen oder rhachitisähnlichen Erscheinungen war am Skelet der Thiere makroskopisch nichts wahrzunehmen; die betreffenden histologischen Befunde will ich seiner Zeit nachtragen. Gewichtszunahme und Fresslust boten bei Versuchs- und Controlhunden keine Differenz, auch ein Struppigwerden und partielles Ausfallen des Felles war bei den ekthymirten Thieren nicht zu beobachten. Manche Hunde, so ein durch viele Monate im pathologischen Institute verpflegtes Thier, das später zu einem anderen Versuche diente, bei welcher Gelegenheit das complete Fehlen der seiner Zeit entfernten Thymus festgestellt wurde, zeigten eine besonders rasche und kräftige körperliche Entwickelung, wie dies schon bei einer der ekthymirten Ziegen bemerkt worden war, und wie dies auch Friedleben für einzelne der von ihm operirten Thiere festgestellt hat.

Die zahlreichsten Experimente betreffen Kaninchen, ein Thiermaterial, das in dem gewünschten jugendlichen Alter von 3 bis 6 Wochen jeder Zeit leicht zu beschaffen ist und bezüglich Pflege und Fütterung die geringsten Umstände macht. Basch bezeichnet diese Thierart zwar als

für derartige Versuche weniger geeignet, ohne allerdings diesen seinen Ausspruch zu begründen, andere Autoren haben sich ihrer vielfach mit wechselndem Erfolge bedient, so dass wir keine Ursache hatten, von ihr abzustehen. Es wurden mehr als vierzig Thiere verarbeitet und bei ihnen die Operation in verschiedener Weise durchgeführt, indem ich bald von der medianen Halswunde aus in das Jugulum einging und die hasel- bis wallnussgrosse Drüse vorsichtig hervorzog, bald den oberen Theil des Manubrium sterni abtrug, um so leichteren Zugang zu gewinnen, oder endlich durch Trennung der Ansätze der obersten Rippen der linken Seite am Brustbein zur Thymus zu gelangen suchte. Auf allen diesen Wegen kann man zum Ziele kommen, doch habe ich später fast ausschliesslich den erstgenannten gewählt, weil er die geringste Verletzung setzt. Die Schwierigkeit der Operation bei so kleinen Thieren darf nicht unterschätzt werden; wenn es auch meist gelingt, die Drüse ohne nennenswerthen Blutverlust in toto zu entfernen, kann es trotz möglichst zarten Vorgehens doch geschehen, dass man ein grösseres Halsgefäss oder ein Herzohr anreisst, womit sich das Experiment in der Regel von selbst beendet, was uns im Ganzen sieben Mal zugestossen ist. Zu Pneumothorax kommt es bei Kaninchen, offenbar in Folge der höheren mehr extrathoracalen Lage der Drüse sehr selten, und auch Infectionen sind bei diesen dafür viel weniger als Hunde und Ziegen empfänglichen Thieren nicht häufig, so dass wir nur drei solche Vorkommnisse auf unser Verlustconto setzen müssen. Fünf Kaninchen, bei denen die Operation vollständig glatt verlaufen war, erkrankten kurz nach derselben an Staupe, drei andere an infectiöser Diarrhoe, weshalb wir sie rasch tödteten und ihre Käfige nach gründlicher Desinfection längere Zeit unbenutzt liessen. Bei 25 Thieren, welche meist Gruppen von drei bis fünf Individuen desselben Wurfes repräsentirten, die theils zum Versuche, theils als Controle dienten, gelang die Operation tadellos und verlief die Wundheilung ungestört, so dass sie für meine vorläufigen Schlussfolgerungen vollständig verwerthbar erscheinen. Von diesen Thieren starb nur ein einziges acht Monate nach der glatt verheilten Exstirpation und bot in den letzten Lebenswochen eine Lähmung der Hinterbeine, mangelhafte Fresslust und Abmagerung dar. Bei der Section des stark heruntergekommenen Kaninchens fand sich hämorrhagische Infiltration besonders im Unterlappen der rechten Lunge, Innenrotation des linken Hinterbeins im Hüft- und Flexion desselben im Kniegelenk, sonst aber in den Organen und zwar auch im Rückenmark und im Bereiche der Wirbelsäule nichts Pathologisches. Ich glaube nicht die Berechtigung zu haben, diesen eigenthümlichen unerklärt gebliebenen Symptomencomplex mit der vor so langer Zeit vorgenommenen und in den ersten Monaten reactionslos vertragenen Thymusexstirpation in Beziehung zu bringen, zumal ich weder vorher noch später etwas ähnliches beobachtet habe und schliesslich bei den Thieren auch spontane Erkrankungen vorkommen.

Die Gewichtszunahme sowie das Aussehen und das Befinden der operirten Kaninchen unterschieden dieselben in nichts von den Controlthieren. Als Beleg will ich einige fortlaufende Wägungen hersetzen. Es handelt sich um eine Gruppe von fünf Individuen des gleichen

Wurfes, von denen drei operirt wurden, die beiden anderen zur Controle dienten:

I. Controlthier wiegt acht Tage nach der an den Versuchsthieren vorgenommenen Ekthymirung . . . . . 370 g
II. Controlthier wiegt acht Tage nach der an den Versuchsthieren vorgenommenen Ekthymirung . . . . . 400 g
I. Versuchsthier wiegt acht Tage post operationem . . . 350 g
II. Versuchsthier wiegt acht Tage post operationem . . . 400 g
III. Versuchsthier wiegt acht Tage post operationem . . . 350 g

14 Tage später (also 3 Wochen post operationem).

I. Controlthier . . . . 550 g
II. Controlthier . . . . 470 g
I. Versuchsthier . . . 500 g
II. Versuchsthier . . . 600 g
III. Versuchsthier . . . 450 g

11 Tage später (also einen Monat post operationem).

I. Controlthier . . . . 670 g
II. Controlthier . . . . 770 g
I. Versuchsthier . . . 750 g
II. Versuchsthier . . . 840 g
III. Versuchsthier . . . 670 g

17 Tage später (also über $1^1/_2$ Monate post operationem).

I. Controlthier . . . . 920 g
II. Controlthier . . . . 1050 g
I. Versuchsthier . . . 940 g
II. Versuchsthier . . . 1040 g
III. Versuchsthier . . . 870 g

19 Tage später (also über 2 Monate post operationem).

I. Controlthier . . . . 1200 g
II. Controlthier . . . . 1450 g
I. Versuchsthier . . . 1270 g
II. Versuchsthier . . . 1400 g
III. Versuchsthier . . . 1050 g

Diese Thiergruppe steht jetzt noch in Beobachtung und soll zu weiteren Versuchen dienen; die körperliche Entwickelung ist auch weiterhin bei allen fünf Kaninchen in gleichmässiger Weise fortgeschritten.

Bei elf Thieren, von denen acht ekthymirt waren und drei als Controlthiere dienten, wurden Fracturirungen vorgenommen und zwar stets subcutan, da sich dieser Eingriff bei jungen Kaninchen mit Leichtigkeit an genau symmetrischen Knochenstellen durchführen lässt. Die erste Gruppe umfasst drei Versuchs- uud zwei Controlthiere, und erfolgte die Fracturirung fünf Wochen nach der reactionslos verlaufenen Thymusoperation; die zweite Gruppe betrifft fünf Versuchsthiere und ein Controlthier und wurde vier Wochen nach der Ekthymirung fracturirt. Die zahlreichen Skiagramme, welche ich in verschiedenen Intervallen von den stets im Bereiche der Mitte der rechten Vorderfussknochen gelegenen Bruchstellen anfertigte, liessen einen irgendwie in die Augen springenden

Unterschied in der Callusentwicklung, die beim Kaninchen im Allgemeinen keine sehr reichliche ist, nicht erkennen. Von den hier reproducirten Aufnahmen (Fig. 5, 6 u. 7) zeigen nur die eines Thieres, und zwar eines thymuslosen, bei dem im Gegensatze zu den anderen stärkere Dislocation der Fragmente bestand, üppigere Calluswucherung, die durch die grössere Entfernung der Bruchstellen bedingt war, ein Beweis dafür, dass diese regeneratorische Thätigkeit der Knochen durch das Fehlen der Thymus nicht beeinflusst wird. Die eine Gruppe, drei Versuchs- und zwei Controlkaninchen, wurde neun Wochen nach Heilung der Fractur getödtet, und konnte ich auch an den auspräparirten Knochen einen irgendwie markanten Unterschied des Callus nicht feststellen. Auch diese Objecte liegen in Müller'scher Flüssigkeit, um nach vollständiger Entkalkung histologisch untersucht zu werden. Weitere in verschiedenen Richtungen modificirte Versuche sind im Gange, jedoch noch nicht so weit gediehen, dass ich über ihre Ergebnisse mich bereits äussern könnte.

Ueberblicke ich unsere bisherigen die Thymusausschaltung bei jungen Ziegen, Hunden und Kaninchen betreffenden Resultate, so bin ich auf Grund derselben genöthigt, mich jenen Autoren anzuschliessen, welche die gelungene experimentelle Beseitigung dieser Drüse als einen für die Gesundheit und Entwickelung der Thiere belanglosen Eingriff bezeichnen. Auch wachsthumshemmende Wirkungen, trophische Störungen oder rhachitogene Wirkungen dieses Eingriffes bin ich nicht in der Lage gewesen zu beobachten, ebenso muss ich auch einen retardirenden Einfluss auf die Heilung künstlich gesetzter subcutaner oder complicirter Fracturen auf Grund meiner Versuche ablehnen. Ueber die Kalkausscheidung beim thymuslosen Thiere, die Sinnhuber auf Grund seiner Experimente bei thymuslosen Hunden in Uebereinstimmung mit meinen Fracturheilungsbefunden als ungestört oder eher leicht herabgesetzt bezeichnet, über die Wirkungen der Injection von Drüsenextracten, die Implantation der exstirpirten Drüse an anderen Körperstellen und andere noch schwebende Fragen sollen weitere Versuche Aufschluss geben, über deren Ergebnisse ich gelegentlich Mittheilung machen werde.

XXI.

Aus der III. med. Klinik zu Berlin.

Zur Kenntniss des Wasserstoffwechsels bei Diabetes insipidus.

Von

Prof. Dr. **H. Strauss,**
Assistent der Klinik.

(Mit 1 Curve im Text).

Ein vor Kurzem auf der III. med. Klinik der Charité in Behandlung gewesener Fall von Diabetes insipidus gab zu einer Reihe von Beobachtungen und Untersuchungen über den Wasserstoffwechsel und im Zusammenhang hiermit zu einigen physikalisch-chemischen Untersuchungen des Blutes Veranlassung, welche vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie und Therapie vielleicht ein gewisses Interesse besitzen dürften. Die Krankengeschichte des Patienten, an welchem die betreffenden Beobachtungen und Untersuchungen ausgeführt wurden, war folgende:

Pat. ist ein 17jähriger, am 6. VII. 04 in die III. med. Klinik aufgenommener Mechanikerlehrling. Sein Vater starb an Schlaganfall, seine Mutter, sowie 4 Geschwister leben und sind gesund. Geisteskrankheiten, Zuckerharnruhr, sowie ähnliche Erkrankungen, wie sie Pat. zeigt, seien in seiner Familie nicht vorgekommen. Von früheren Krankheiten weiss Pat. nur Masern, Scharlach und Diphtherie zu nennen.

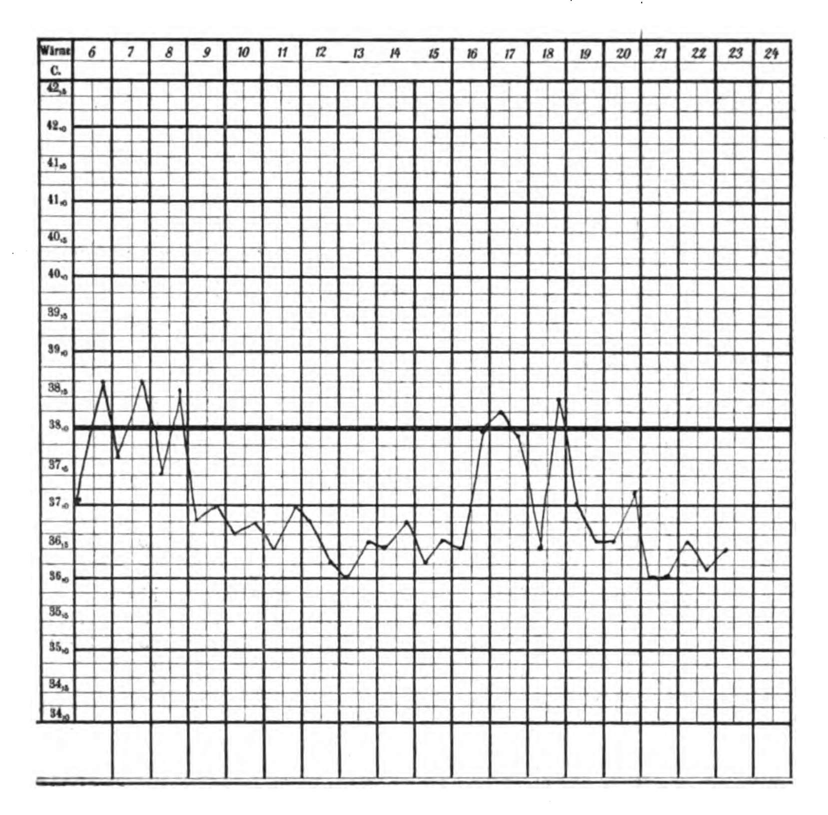
Seit 8 Jahren bemerkt Pat. eine Steigerung seines Durstes, sowie seiner Urinmenge, die beide trotz ärztlicher Behandlung stetig zunahmen. Seit einiger Zeit klagt er auch über Schmerzen im rechten Oberarm und in der rechten Schulter. Sein Appetit sei gut, ja zuweilen etwas gesteigert. Stuhlgang und Schlaf seien in Ordnung.

Der objective Befund ergiebt einen zart gebauten, etwas blass aussehenden, für sein Alter nicht sehr entwickelten Jüngling mit schlaffer, schwach entwickelter Muskulatur, aber gutem Ernährungszustand. Oedeme, Exantheme, Drüsenschwellungen sind nicht vorhanden. Der Thorax zeigt nichts Auffallendes.

An den Lungen ist kein abnormer Befund zu erheben.

Am Cor ist der Spitzenstoss an normaler Stelle fühlbar. Er ist nicht verbreitert und nicht hebend. Die rechte Herzgrenze liegt normal. Die Töne sind rein. Der 2. Aorten- und 2. Pulmonalton sind gleich stark. Der Puls ist regelmässig, von mittlerer Frequenz, ohne Erhöhung der Spannung. Am Abdomen ist an Leber, Milz und Magen nichts Abnormes nachweisbar, dagegen ist die Blase als ein bis zum Nabel reichender birnförmiger Tumor sicht- fühl- und percutirbar.

Urin ist wasserfarbig, frei von Eiweis und Zucker. Ueber Menge, specif. Gewicht etc. cf. Tabelle.



Am rechten Oberarm befindet sich ebensowenig wie an der rechten Schulter äusserlich irgend welche Abnormität. Die Schmerzen erscheinen als Folge einer Neuritis.

Im Anfang des Aufenthaltes in der Klinik bestand leichtes Fieber und Pat. klagte über Kopfschmerzen. Das Fieber sank jedoch bald ab, trat aber infolge einer Periostitis auf der linken Seite des Oberkiefers am 16. VII. wieder auf, um nach Extraction eines Molarzahnes alsbald wieder abzusinken und nicht mehr wiederzukehren. Ueber das Verhalten der Temperatur in den beiden Fieberperioden giebt die Curve Aufschluss. Am 30. Juli verliess Pat. die Klinik. Die neuritischen Erscheinungen waren gebessert. Die Behandlung hatte in localer Thermotherapie und Massage bestanden. Nur in den letzten 4 Tagen waren Strychnininjectionen (1 mg pro die) gemacht worden.

Da hier auf die rein klinischen Erscheinungen des Falles nicht weiter eingegangen werden soll, so soll von diesen hier nur auf das Vorhandensein einer meines Wissens in diesem Zusammenhang noch nicht beschriebenen Blasenerweiterung (der Patient Feilchenfeld's[1]) litt an einer Prostatahypertrophie!), sowie auf die Beobachtung hingewiesen werden, dass Strychnininjectionen, welche in den Fällen von Feilchenfeld, Leick[2]) und Stein[3]) schon in den ersten Tagen eine Verminderung

1) Feilchenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 31.
2) Leick, ibid. 1904. No. 33.
3) Stein, Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 36.

der Polyurie bewirkt hatten, in dem vorliegendem Falle nach 4 tägiger Anwendung keinen deutlichen Erfolg erkennen liessen.

Tabelle I.

Untersuchungen bei Diät I.

	Datum	Flüssigkeitszufuhr ccm	Urinmenge ccm	Spec. Gewicht	Δ °	Valenzwerth	Gesammt-NaCl g	Blutdruck Riva-Rocci mm	Refraction des Blutserums	Körpergewicht Pfd.
	7. Juli	14 000	9 500	1001	0,20	1900	?	?	—	90
	8. „	13 500	12 000	1001	0,19	2280	4,1	95	—	—
	9. „	10 500	10 500	1001	0,17	1785	4,5	105	—	—
	10. „	11 500	11 500	1001	0,19	2285	5,75	97	—	—
	11. „	12 500	12 000	1002	0,20	2400	5,1	97	—	90
	12. „	12 000	12 000	1001	0,19	2280	6,0	100	—	—
Versuche an Tagen, an welchen gleichzeitig Alimentärversuche ausgeführt wurden. Das Ergebniss derselben ist dem sonstigen „Tages-Urin“ hinzuaddirt.										
Kochsalzversuch I.	13. Juli	10 000	12 500	1001	0,16	2110	8,7	97	—	—
Wasserversuch I.	14. „	11 000	11 600	1001	0,13	1508	7,3	92	—	—
Glutonversuch	15. „	10 000	12 020	1001	0,12	1473	6,0	97	—	—
Untersuchungen an Fiebertagen.										
	16. Juli	10 750	11 500	1001	0,17	1855	7,0	114	—	89
	17. „	10 750	11 750	1001	0,19	2232	6,0	95	1,3514	—
	18. „	10 700	11 700	1001	0,18	2066	5,0	97	1,3511	88
Untersuchungen bei Diät II.										
	19. Juli	11 500	11 300	1001	0,19	2147	6,0	97	1,3514	—
	20. „	11 000	11 900	1001	0,18	2142	6,0	112	—	—
	21. „	11 000	11 000	1001	0,19	2090	5,5	100	1,3513	—
	22. „	11 000	12 000	1001	0,17	2040	6,0	95	1,3512	—
Wasserversuch II*	23. „	11 250	12 500	1001	0,12	1592	8,9	98	1,3513	—
	24. „	11 750	12 000	1001	0,16	1920	5,0	97	1,3515	—
	25. „	12 000	10 500	1001	0,15	1575	6,4	95	1,3514	—
Kochsalzversuch II.	26. „	13 500	14 300	1001	0,14	2141	11,0	93	1,3493	—
Strychnin (subc.) 1 mg pro die	27. „	10 500	10 800	1001	0,16	1728	5,05	97	1,3503	—
Strychnin (subc.) 1 mg pro die	28. „	9 500	10 900	1001	0,15	1635	5,1	95	1,3511	—
Strychnin (subc.) 1 mg pro die	29. „	10 500	10 900	1001	?	?	5,6	96	1,3513	—

* Auch hier ist ebenso wie in „Kochsalzversuch II“ das Ergebniss des betr. Versuches den sonstigen am selben Tage erhobenen Befunden hinzuaddirt.

Die Diät I bestand vom 7. bis 18. Juli aus 1 Liter Milchkaffee, 1 Liter Milch, $^1/_4$ Liter Milchsuppe, $^1/_2$ Liter Suppe, $^1/_4$ Liter Gemüse, 160 g Rindfleisch, 40 g Butter, 2 Schrippen, ca. 3 g Kochsalz und aus einem frei gewählten, aber stets abgemessenen, Quantum Selters bezw. Wasser.

Die Diät II bestand vom 19. bis 29. Juli aus 1 Liter Milchkaffee, 1 Liter Milch, $^1/_4$ Liter Milchsuppe, $^1/_2$ Liter Suppe, $^1/_3$ Liter Kartoffelbrei, 200 g Kalbfleisch, 60 g Schinken, 40 g Butter, 2 Schrippen, ca. 3 g Kochsalz aus einem frei gewählten, aber stets abgemessenen, Quantum Selters bezw. Wasser.

Das in Tabelle I angeführte Flüssigkeitsquantum umfasst alles, was Patient in flüssiger Form, einschliesslich der Suppen, zu sich nahm, enthält aber nicht den Wassergehalt von Fleisch, Gemüse und Schrippen, der im Tag kaum $^1/_2$ Liter erreicht haben dürfte. Da dieses Flüssigkeitsquantum gegenüber dem übrigen nur in geringem Grade in die Wagschale fällt, so werden die Schlüsse, welche aus den Beobachtungen gezogen werden, durch diese Thatsache kaum berührt.

Wie die Tabelle I zeigt, schwankte die tägliche Urinmenge unseres Patienten zwischen 9500 und 14300 ccm. Der Urin war stets sauer und zeigte ein specifisches Gewicht von 1001—1002. Fieber, das in 2 leichten Fällen von Diabetes insipidus aus der Beobachtung von Pribram jr.[1]) eine Verminderung der Urinmenge nach sich gezogen hatte, aber in einem schweren Falle desselben Autors die Urinmenge nicht beeinflusst hatte, zeigte in dem vorliegenden Falle keine deutliche Einwirkung auf die Urinmenge. Die Menge des Nachturines war stets erheblich geringer, als diejenige des Tagurines, was mit Rücksicht auf einige von D. Gerhardt[2]) erwähnte andersartige Beobachtungen von Frank, Neuschler, Kien, Stoermer, Lecorché vielleicht nicht ohne Interesse ist. Die Urinmenge war häufig so gross und einige Male noch etwas grösser als die Flüssigkeitszufuhr in Form von Getränken und Suppen, blieb aber doch einige Male hinter der Zufuhr mehr oder weniger zurück. Wie die folgende Tabelle II zeigt, wurde Nachts so gut wie immer mehr Urin ausgeschieden, als Flüssigkeit aufgenommen wurde.

Tabelle II.

Verhältniss zwischen Tag- und Nacht-Urin.

Datum	Gesammte Flüssigkeitszufuhr ccm	Gesammte Urinmenge ccm	Flüssigkeitszufuhr bei Tage ccm	Urinmenge bei Tage ccm	Flüssigkeitszufuhr bei Nacht ccm	Urinmenge bei Nacht ccm	Verhältniss des Tagesurins zum Nachturin
20. VII.	11 000	11 900	8000	7600	3000	4300	1 : 0,6
22. VII.	11 000	12 000	8000	8000	3000	3000	1 : 0,4
23. VII.	11 250	12 500	8250	8500	3000	4000	1 : 0,47
24. VII.	11 750	12 000	8750	7800	3000	4200	1 : 0,54
25. VII.	12 000	10 500	9000	7300	3000	3200	1 : 0,44
26. VII.	13 500	14 300	9000	10100	4500	4200	1 : 0,4
27. VII.	10 500	10 800	8000	6600	2500	4200	1 : 0,64
28. VII.	9 500	10 900	7000	7200	2500	3700	1 : 0,5
29. VII.	10 500	10 900	7500	7000	3000	3900	1 : 0,56

Zum Zwecke eines genaueren Studiums des Mechanismus der Wasserabscheidung wurden in dem vorliegenden Falle, welcher bei der im Anschluss an die Tabelle I genauer angeführten Ernährung meist eine Gefrierpunktserniedrigung des Urines von — 0,15° bis — 0,20° am 24 stündigen Mischurin zeigte, noch einige Versuche vorgenommen, welche über den Einfluss der Zufuhr von Wasser, Salz und Eiweiss orientieren sollten. Es wurde dabei dasselbe Versuchsschema benutzt, das ich bereits bei anderen Untersuchungen angewandt hatte und dessen Ergebnisse unter normalen und pathologischen Bedingungen mir aus meinen früheren Versuchen bekannt waren[3]). Die Versuche ergaben folgendes:

1) Pribram jr., Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76, H. 1—3.

2) D. Gerhardt, Diabetes insipidus in Nothnagel's Specieller Pathol. und Ther. Wien 1899.

3) H. Strauss, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 47, H. 5 und 6.

Tabelle III.

Ergebniss der Alimentärversuche.

a) Wasserversuch I (500 ccm Wasser nüchtern) am 14. 7.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammtmenge des Kochsalzes	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Kochsalzäquivalent : Gesammtkochsalz (a_1)	Achloride	Δ_1	V_1
6 h	560	0,13	73	1,20	0,10	0,56	1,30	0,64	53,3	0,07	38,9
7 „	290	0,14	41	0.67	0,09	0,26	1,56	0,41	61,2	0,09	25,1
8 „	450	0.13	59	0,97	0,14	0,63	0,93	0,34	35,1	0,05	20,7
9 „	545	0,15	82	1,34	0,11	0,60	1,36	0,74	55,2	0,08	45,3
10 „	350	0,19	66	1,07	0,11	0,39	1,73	0,68	63,6	0.12	42,0
11 „	300	0,15	45	0,73	0,15	0,45	1,00	0,28	38,3	0,06	17,2
	1935		293	4,78		2,33		2,45			150.3

$$\frac{293}{1935} = 0{,}15.$$

b) Wasserversuch II (500 ccm Wasser nüchtern) am 23. 7.

6 h	160	0,22	35	0,57	0,105	0,17	2,10	0,40	70,2	0,15	24.6
7 „	240	0,19	46	0.75	0,15	0,36	1,27	0,39	52,0	0,10	23,9
8 „	550	0,15	83	1,35	0,18	0,99	0,83	0.36	26,4	0,04	21,9
9 „	416	0,16	66	1,07	0,16	0,66	1,00	0,41	38,3	0,06	25,3
10 „	475	0,18	85	1,39	0,17	0,81	1,06	0,58	41,7	0,08	35,4
11 „	505	0,15	76	1,25	0,16	0.81	0,94	0,44	35,2	0,05	26,7
	2186		356	5,81		3,63		2,18			133.2

$$\frac{356}{2186} = -0{,}16^{0}$$

c) Kochsalzversuch I (10 g Kochsalz in 550 ccm Wasser nüchtern) am 13. 7.

6 h	655	0,11	72	1,18	0,07	0,46	1,57	0,72	61,0	0,07	43,9
7 „	340	0,15	51	0,83	0,07	0,24	2,14	0,59	71,1	0,11	36,3
8 „	450	0,14	63	1,03	0,04	0,18	3,50	0,85	82,5	0,12	52,0
9 „	555	0,14	78	1,28	0,09	0,50	1,56	0,78	61,0	0,08	47,6
10 „	365	0,11	40	0,66	0,09	0,33	1,22	0.33	50.0	0.06	20,0
11 „	380	0,10	38	0,63	0,11	0,42	0,91	0,21	33,3	0,03	12,7
	2090		270	4,43		1,67		2.76			168,6

$$\frac{270}{2070} = 0{,}13^{0}.$$

d) Kochsalzversuch II (10 g Kochsalz in 550 ccm Wasser nüchtern) 26. 7.

6 h	340	0,14	48	0,78	0,14	0.48	1,00	0,30	38,5	0,05	18,5
7 „	1010	0.15	152	2,48	0,18	1,82	0,93	0,66	25,8	0,04	39,2
8 „	220	0,20	44	0,72	0,19	0,42	1,05	0,30	41,7	0,08	18,3
9 „	740	0,25	185	3,02	0,25	1,85	1,00	1,17	38,7	0,10	71,6
10 „	200	0,23	46	0.75	0,24	0,48	0,96	0,27	36,0	0,08	16,6
11 „	160	0,21	34	0,55	0,24	0.38	0,88	0,17	31,0	0.06	10,5
	2330		461	7,52		4,95		2,57			156,2

$$\frac{461}{2330} = 0{,}20^{0}.$$

e) Glutonversuch (50 g Gluton in 500 ccm Wasser nüchtern) 15. 7. 04.

Zeit	Urinmenge ccm	Δ °C	Valenzwerth	Kochsalzäquivalent (a)	Kochsalz pCt.	Gesammt-Kochsalz	Δ / NaCl	Kochsalzäquivalent : Gesammtkochsalz (a_1)	Achloride	$Δ_1$	V_1	Stickstoffgehalt g
6 h	930	0,10	93	1,52	0,09	0,84	1,11	0,68	44,7	0,04	41,6	0,468
7 „	955	0,12	115	1,88	0,10	0,96	1,20	0.92	49,0	0,06	56,3	0,180
8 „	530	0,12	64	1,05	0,09	0,48	1,33	0,57	54,3	0,07	34,7	0,193
9 „	730	0,12	88	1,44	0,15	1,10	0,80	0,34	23,6	0,03	20,7	0,797
10 „	540	0,20	108	1,76	0,14	0,76	1,43	1,00	56,8	0,11	61,3	0,786
11 „	265	0,34	90	1,47	0,15	0,40	2,27	1,07	72,7	0,25	65,4	0,601
	3020		465	7,60		3,70		3,90			238,4	

$$\frac{465}{3020} = 0{,}15^0.$$

In Bezug auf die Wasserausscheidung zeigen diese Beobachtungen kaum etwas Anderes, als ich bei anderen Fällen von Polyhydrurie — z. B. in Folge von Schrumpfniere — beobachtet und beschrieben habe. Die Steigerung der Wasserausscheidung, die „Verdünnungsreaction“, erfolgte jedenfalls nicht langsamer, als beim Gesunden und es lässt sich deshalb die hier gemachte Beobachtung weit mehr mit derjenigen von Kraus[1]) in Einklang bringen, welche er als Tachyurie beschreibt und mit derjenigen von Strubell[2]), welcher fand, „dass der ausgetrocknete Organismus anstatt seine Gewebe zu bewässern, die eben zugeführte Flüssigkeit durch die pathologisch hypersecernirenden Nieren ableitet“, als mit den Beobachtungen von Bradyurie von Falck[3]), Neuschler[4]) und Pribram sr.[5]). Bei der Feststellung der Gefrierpunktserniedrigung auf der Höhe der Einwirkung der einzelnen Probelösungen liess sich in einem „Wasserversuche“ einmal ein Abstieg bis auf — 0,13° und in einem „Kochsalzversuch“ einmal ein Anstieg bis — 0,25° feststellen, und in dem „Glutonversuche“ konnte 5 Stunden post ing. sogar — 0,34° ermittelt werden. Das sind jedoch im Vergleich zu meinen bei anderen Krankheiten erhobenen Werthen recht niedrige Zahlen und es lassen die hier gemachten Beobachtungen im Verein mit dem am 24 stündigen Mischurin gemachten kryoskopischen Feststellungen die Rolle osmotischer Vorgänge im Vergleich zu den activ secretorischen bei der Wasserabscheidung in den Nieren doch recht gering erscheinen. Denn wieviel activ secernirtes Wasser ist erforderlich, bis ein blutisotonisches Glomerulusfiltrat die in den einzelnen Tabellen notirten Gefrierpunkswerthe gewinnt! Dabei lagen trotz der in Folge der ausgesprochenen Hydrorrhoe niedrigen Werthe für Δ die „Valenzwerthe“ doch mindestens in normaler Breite. Ferner war der Koch-

1) F. Kraus, Ztschr. f. Heilkunde 1887.
2) Strubell, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 62.
3) Falck, Deutsche Klinik 1853.
4) Neuschler, I.-D., Tübingen 1861.
5) Pribram sr., Prager Vierteljahrschr. f. pract. Heilkunde 1871.

salzgehalt des Urines meist im Verhältniss zur Kochsalzzufuhr etwas niedrig, so dass der „chlorfreie Rest des Valenzwerthes" am 24 stündigen Mischurin meist ein beträchtlich grosser war. Der Kochsalzgehalt des Urines war von Anfang an, als Patient noch unter der Nachwirkung seiner freigewählten Diät stand, ein niedriger und es fand auch nach den beiden Kochsalzversuchen eine derartig mangelhafte Kochsalzabgabe statt, dass die Annahme zulässig erscheint, dass Patient sich im Zustand einer gewissen Kochsalzarmuth befand. Da auch in den beiden Fällen von Strubell, in welchen jedoch keine genaueren Angaben über die Kochsalzzufuhr gemacht sind, niedrige Werthe für den Kochsalzgehalt des Urines notirt sind, so kann man daran denken, dass die dauernde hochgradige Polyurie eine chronische Kochsalzentziehung bewirkt und damit zur Ursache einer solchen Erscheinung wird. Interessant ist, dass die grösste Urinmenge gerade auf den Tag des 2. Kochsalzversuches fällt, an welchem allerdings — in Folge des durch die Kochsalzzufuhr gesteigerten Durstes — auch mehr getrunken wurde. Wie beim Gesunden zeigte sich im Glutonversuche auch die harntreibende Wirkung einer Vermehrung der Eiweisszufuhr. Denn während in den Wasser- und Kochsalzversuchen die Urinmenge um 2000 ccm herum schwankte, betrug sie hier gegen 3000 ccm. Auch Tallqvist[1]) hat in einem Falle von Diabetes insipidus nach Steigerung der Eiweisszufuhr in der Nahrung eine Steigerung der Urinmenge beobachtet. Der auf den „chlorfreien Rest des Valenzwerthes" entfallende Antheil betrug in dem Glutonversuche des vorliegenden Falles 238, während bei den Wasserversuchen die betreffenden Werthe 133 bezw. 150 und bei den Kochsalzversuchen 156 bezw. 168 betrugen. Wenn man berücksichtigt, dass in dem Glutonversuche schon in der 3. Versuchsstunde eine Steigerung der Stickstoffausfuhr zu bemerken war, so wird man für die Erhöhung des Werthes wohl vorwiegend eine Steigerung der Ausfuhr stickstoffhaltiger Moleküle verantwortlich machen dürfen.

Am Blute betrug das specifische Gewicht des Gesammtblutes (nach der Methode von Hammerschlag) in drei Bestimmungen 1058, 1056 und 1060.

Das specifische Gewicht des Blutserums betrug 1026, die Gefrierpunktserniedrigung des Blutserums —0,57° und der Kochsalzgehalt des Blutserums —0,585%.

Das sind Werthe, welche durchaus normal genannt werden müssen. Loeper[2]) verzeichnet bei Diabète azoturique für δ Werthe von —0,51°, —0,59° und —0,59° bei Δ von —0,37° (Urinmenge 9 Liter), —0,37° (Urinmenge 11 Liter) und —0,41° (Urinmenge 8 Liter). Der Kochsalzgehalt des Blutes betrug in dem zuletzt genannten Falle 0,6 pCt. Hocke[3]) fand in einem Falle von Diabetes insipidus, in welchen Δ

1) Tallgvist, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 49.

2) Loeper, Du mécanisme regulateur de la composition du sang. Paris 1903.

3) Hocke, Verhandlung der Karlsbader Naturforscher-Versammlung. Münch. med. Wochenschr. 1902. No 43.

zwischen —0,2° und —0,33° schwankte, für das specifische Gewicht des Blutserums 1028 und für die Gefrierpunktserniedrigung einmal —0,47° und einmal —0,52°. Hocke ist auch mit Rücksicht auf den Stickstoffgehalt des Gesammtblutes (0,13 pCt.) geneigt, in seinem Falle das Bestehen einer Hydrämie anzunehmen. Von früheren Autoren fand Strauss[1]) das specifische Gewicht des Blutes etwas erhöht, Störmer fand einen Werth von 1066, D. Gerhardt von 1055 und Strubell fand bei seinen zwei Patienten ziemlich normale Zahlen.

Neben diesen Werthen interessiren hier auch noch die Ergebnisse der refractometrischen Blutuntersuchung, weil dieselben, wie ich mit Chajes an anderer[2]) Stelle gezeigt habe, bis zu einem gewissen Grade zur Beurtheilung des Vorhandenseins oder Fehlens einer Hypalbuminose bezw. Hydrämie benutzt werden können. Hier zeigt ein Blick auf die Tabelle I, dass mit Ausnahme eines einzigen Tages und bis zu einem gewissen Grade auch des auf ihn folgenden Tages die betreffenden Werthe eher an der oberen, als an der unteren Grenze des Normalen lagen. Sie schwankten nämlich, wenn man von den genannten beiden Tagen absieht, zwischen 1,3511 und 1,3514 bezw. nach der von mir vorgeschlagenen Nomenclatur zwischen 111 und 114. Von den zwei Tagen, an welchen niedrigere Werthe zu constatiren waren, entfiel der erste auf den Tag des zweiten Kochsalzversuches, an welchem Pat. in Folge erhöhten Durstes die grösste Flüssigkeitsmenge, die überhaupt während der Versuchszeit genossen wurde, aufnahm und auch die grösste Urinmenge abschied. Der Refractionswerth betrug an diesem Tage 13 493 (= 93). Der zweite Tag, an welchem der Refractionswerth niedriger war, als an den übrigen Tagen 1,3503 (= 103), war der direct folgende Tag. Wenn man erwägt, dass nach meinen eigenen Befunden der Normalwerth meist zwischen 1,3480 und 1,3510 (80 bezw. 110) und nach den Befunden von E. Reiss[3]) zwischen 1,34873 und 1,35168 (87 bezw. 117) gelegen ist, so sprechen die refractometrischen Befunde des hier mitgetheilten Falles sicher nicht für das Bestehen einer Hydrämie. Aber auch die anderen Befunde stützen eine solche Auffassung nicht. Denn sowohl die Werthe für die Gefrierpunktserniedrigung, als für das specifische Gewicht des Gesammtblutes müssen durchaus normal genannt werden. Nur das specifische Gewicht des Blutserums lag ein wenig unterhalb der Norm, welche bekanntlich etwa 1028—1030 beträgt.

In diesem Zusammenhange verdient auch das Verhalten des Schweisses in dem hier beschriebenen Falle erwähnt zu werden. Durch Schwitzen im Heissluftbad (Phénix à l'air chaud) konnte im Gummiärmel bei wiederholten Versuchen nur einmal eine zu einer genauen Bestimmung ausreichende Menge gewonnen werden, da der Pat. — wie ja viele Fälle von Diabetes insipidus — nur sehr schwer zum Schwitzen zu bringen war. Die Gefrierpunktserniedrigung des Schweisses betrug —0,46° und der Koch-

1) Strauss, I.-D., Tübingen 1870.
2) Strauss und Chajes, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52, H. 5 und 6.
3) E. Reiss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51.

salzgehalt 0,41 pCt. Beide Werthe waren also höher, als die entsprechenden Werthe hier jemals im Urin gefunden wurden, und es waren die Dinge umgekehrt wie in der Norm, wo die Gefrierpunktserniedrigung des Urines fast durchweg höher ist, als diejenige des Schweisses.

Wenn wir die hier mitgetheilten Thatsachen unter dem Gesichtspunkt der Frage betrachten, welcher Entstehungsmodus der Polyurie in dem hier besprochenen Falle der wahrscheinlichere ist, so scheint unter den gegebenen Verhältnissen mehr für das primäre Vorhandensein der Polyurie, als für dasjenige der Polydipsie zu sprechen. Dafür scheint nicht bloss die physikalisch-chemische Untersuchung des Blutes zu sprechen, sondern vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade diejenige des Schweisses. Denn das Verhalten des Schweisses scheint hier viel mehr auf einen Zustand hinzuweisen, bei welchem der Organismus mit der extrarenalen Abgabe von Wasser sparen musste, als auf einen solchen, bei welchem er Wasser im Ueberfluss zur Verfügung hatte. Im Verhalten des Blutes scheint auch nicht uninteressant, dass Pat. an dem Tage, an welchem er in Folge künstlich gesteigerten Durstes (Kochsalzversuch = 10 g Kochsalz in $^1/_2$ Liter Wasser) einen Excess im Trinken beging, einen niedrigeren Refractionswerth zeigte, als an den vorhergehenden Tagen und dass Loeper in einem Falle von Diabète azoturique, bei welchem das Blut eine Gefrierpunktserniedrigung von $-0{,}58^0$ zeigte, nach 6 stündiger Entziehung von Getränk für δ einen Werth von $-0{,}61^0$ vorfand, der zwei Stunden nach reichlichem Trinken auf $-0{,}52^0$ absank. Auch Strubell hat nach Dürsten eine Eindickung des Blutes festgestellt. Solche Beobachtungen werfen die Frage auf, ob bei derartigen Fällen die Regulationen des Wasserhaushaltes des Organismus schlechter functioniren oder die Möglichkeiten des Flüssigkeitsaustausches zwischen den Säften und Geweben schwieriger sind, als beim Gesunden, bei welchem ja selbst recht erhebliche Aenderungen der Flüssigkeits- und Salzzufuhr am osmotischen Drucke des Blutes kaum etwas zu ändern vermögen (cf. Steyrer[1]), H. Strauss[2]) u. A.). Ehe jedoch weiteres für diese Frage verwerthbares Material vorliegt, möchte ich mich in dieser Frage eines Urtheils enthalten und nur hervorheben, dass in dem vorliegenden Falle sicher eine nicht unerhebliche Arbeit vom Organismus zu leisten war, um den osmotischen Druck des Blutes störenden Einwirkungen gegenüber so erfolgreich zu vertheidigen, als es hier der Fall war. Man wird solche Einwirkungen mehr in wasserentziehenden, als in blutverdünnenden Einflüssen zu suchen haben, weil die hier mitgetheilten Untersuchungen bei Diabetes insipidus die Existenz einer primären renalen Hydrorrhoe wahrscheinlicher machen, als eine durch primäre Polydipsie erzeugte Ueberflutung des Organismus mit Wasser. Wenn eine solche Auffassung auch schon seit längerer Zeit von der Mehrzahl der Forscher vertreten

1) Steyrer, Hoffmeister's Beitr. Bd. II, H. 7—9.

2) H. Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 36 und 37. Berl. klin. Wochenschr. 1903. No. 12 u. a. a. O.



wurde — schon Senator[1]) hat sie in seiner Bearbeitung des Kapitels Diabetes insipidus in Ziemssen's Handbuch geäussert — so hat es doch auch nicht an anderen Anschauungen über das Zustandekommen der Polyurie bei Diabetes insipidus gefehlt. Gerade deshalb schien es mir am Platze, einen so ausgesprochenen Fall von Diabetes insipidus, wie der hier beschriebene es ist, mit den durch moderne Forschungen — speciell durch physikalisch - chemische Arbeiten — gezeitigten Fragestellungen aufs Neue einem Studium des bei dieser Krankheit vorhandenen Wasserstoffwechsels dienstbar zu machen.

Die grossen Flüssigkeitsmengen, welche der hier beschriebene Patient schon eine grössere Reihe von Jahren tagtäglich aufnahm und ausschied, wecken auch das Interesse nach dem Verhalten der Kreislaufsorgane, namentlich da es sich hier um ein jugendliches Individuum handelte, von welchen wir ja aus der Herzpathologie wissen, dass die Herzen derselben auf Steigerungen der Ansprüche an die Arbeitsleistung leichter mit Hypertrophie antworten, als die Herzen von Erwachsenen. Ferner waren die täglich den Körper passirenden Flüssigkeitsmengen ganz ausserordentlich grosse (zwischen $9\frac{1}{2}$ und 14 l). Aus diesem Grunde wurde nicht nur das Herz, sondern auch der Blutdruck stets genau untersucht. Am Herzen konnte aber weder durch die gewöhnlichen physikalischen Untersuchungsmethoden eine Vergrösserung festgestellt werden, noch konnte Herr Prof. Grunmach bei genauer orthodiagraphischer Bestimmung und Ausmessung der Herzgrösse eine solche nachweisen. Das steht in voller Uebereinstimmung mit den Erfahrungen, welche andere Beobachter bei uncomplicirten Fällen von Diabetes insipidus gemacht haben. Auch der Spitzenstoss war nicht hebend und der 2. Aortenton war nicht stärker, als der 2. Pulmonalton. Ferner überschritt der mit dem Riva-Rocci'schen Apparat gemessene Blutdruck, der an 22 verschiedenen Tagen bestimmt wurde, nur 3 Mal den Werth von 100 mm Hg und zwar betrug er an den Tagen, an welchen er die Zahl 100 überschritt, 105, 112 und 114 mm Hg. Es war also eine Erhöhung des Blutdruckes beim Patienten nicht zu constatiren. Das Verhältniss der nächtlichen Urinmengen zu den tagsüber gelassenen sprach für eine gute Verfassung der Herzkraft.

Diese Beobachtungen besitzen nicht nur an sich schon ein gewisses Interesse, sondern auch mit Rücksicht auf die allgemeine Frage, wie die dauernde Zufuhr grosser Flüssigkeitsmengen auf das Herz und die Kreislaufsorgane wirkt, eine Frage, die immer noch discutirt wird, trotzdem die Auffassungen, die Oertel s. Zt. auf diesem Gebiete geäussert hatte, von verschiedenen Forschern zurückgewiesen worden sind (cf. Romberg, Krehl, Kraus u. A.). Für die Erörterung dieser Frage besitzen aber Fälle von Diabetes insipidus ein ganz hervorragendes Interesse, weil es sich hier in der Regel einfach um eine Mehrzufuhr von Wasser und meist nicht um die Zufuhr von Flüssigkeiten handelt, bei welchen ausser dem Wasser noch andere Substanzen auf Herz, Gefässe und Nieren einen reizenden Einfluss zu üben vermögen. In dem

1) Senator in v. Ziemssen's Handbuch. Bd. 13, 1879.

vorliegenden Fall konnten jedenfalls grosse Mengen von Flüssigkeit Jahre lang den Körper passiren, ohne dass Herz und Blutdruck hierdurch schädlich beeinflusst wurden. Dies erscheint nicht bloss für die Frage der Zumessung der Flüssigkeitsmenge bei Fällen von Diabetes insipidus von Bedeutung, bei welchen eine dauernde zu weit gehende Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr übrigens auch nicht den sonstigen hier vertretenen Auffassungen vom Wesen der Krankheit entsprechen würde, sondern besitzt auch ein allgemeineres Interesse für die Frage einer Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr zum Zwecke der Herzschonung überhaupt.

XXII.

Aus dem Laboratorium der inneren Abtheilung des Altonaer städt. Krankenhauses.

Eiweisszerfall und Acidosis im extremen Hunger mit besonderer Berücksichtigung der Stickstoffvertheilung im Harn (nach Untersuchungen an dem Hungerkünstler Succi.)

Von

Dr. med. **Theodor Brugsch,**
Assistenzarzt.

Im Hunger sinkt der Energieverbrauch weder beim Menschen noch beim Thier herab, d. h. der hungernde Organismus zeigt für gleiche Gewichtseinheit einen annähernd gleichbleibenden Energieumsatz[1]). Hält der Hunger nur einige Tage an, so wird das im Körper disponible Glykogen und Fett hauptsächlich in den Stoffumsatz gezogen und der Eiweissbestand vorsichtig geschont[2]). Besteht der Hungerzustand länger, so bilden Eiweiss und Fett die beiden Componenten des Stoffumsatzes, mit der Maassgabe, dass der Eiweissverbrauch steigt, wenn der Fettvorrath des Organismus sinkt[3]). Dementsprechend haben auch Organismen, die einen grösseren Fettvorrath besitzen, einen relativ geringeren Eiweissumsatz.

Diese Verhältnisse sind für den kurzdauernden Hunger von Physiologen und Klinikern am gesunden und kranken Menschen oft studirt. Für den extremen Hunger ist dagegen der Mensch ein weniger zugängliches Object, da es eines gewaltigen Trainings bedarf, sich Wochen lang jeder Nahrung zu enthalten. Man hat deshalb hauptsächlich auf das Thierexperiment zurückgreifen müssen, denn es existiren für den extremen Hunger am Menschen nur wenig exact durchgeführte Versuche. Die be-

1) Untersuchungen an 2 hungernden Menschen von Lehmann, Müller, Munk, Senator, Zuntz. Virchow's Archiv. Bd. 131, Suppl. S. 214ff. — M. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs in der Ernährung. Leipzig und Wien. 1902.

2) cfr. May, Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXX; ferner: Praussnitz, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIX. S. 150 und Landergren, Skandinavisches Archiv f. Physiologie. Bd. 14. 1903. u. a.

3) C. v. Voit, Physiologie des Stoffwechsels. 1889; ferner: M. Rubner. Zeitschrift f. Biologie. Bd. 19. cfr. auch die Zusammenstellung von E. Voit. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 41.

rühmten Versuche an Cetti und Breithaupt[1]) erstreckten sich ja nur auf die ersten 10 resp. 6 Hungertage. Luciani[2]) hat an Succi einen 30tägigen Hungerstoffwechsel durchzuführen versucht und 8 Jahre später O. und E. Freund[3]) an demselben Hungerkünstler einen 21tägigen. In Bezug auf den Eiweissstoffwechsel erstrecken sich jene Untersuchungen, abgesehen derjenigen von O. und E. Freund, nur auf die Menge des Gesammt-N im Urin und Koth, sowie auf den Salzstoffwechsel. O. und E. Freund haben zuerst auch Analysen einzelner Gruppen N-haltiger Substanzen im Urin ausgeführt (NH_3, Purine, Harnsäure, Harnstoff), allein ihre Resultate ermangeln jeglicher biologischer Ausführungen. Die Frage, wie sich die Vertheilung der stickstoffhaltigen Substanzen im extremen Hunger verhält, ist bisber nie in Angriff genommen worden. Die Beantwortung dieser Frage kann indess vielleicht zur Entscheidung darüber beitragen, ob der extreme Hunger im qualitativen Abbau des Organeiweisses erhebliche Abweichungen von der Norm hervorbringt; die Kenntniss des ausgeschwemmten Gesammtstickstoffes giebt uns ja noch kein wirkliches Bild von der Art des im Körper vor sich gehenden Eiweissumsatzes!

Zum Studium dieser Frage bot sich uns eine sehr günstige Gelegenheit, insofern der Hungerkünstler Succi im März 1904 wieder ein 31tägiges Fasten unter behördlicher Klausur in Hamburg veranstaltete. Obwohl der Zweck nur der einer öffentlichen Schaustellung war (Succi zeigte sich in einem zugemauerten Glashause Tag und Nacht), so ging er doch gern auf unsere Bitten ein, uns seine Excremente während der der letzten 10 Tage seines Fastens zur Verfügung zu stellen. Eine Garantie für die Klausur war uns dadurch gegeben, dass S. vollständig durch das von allen Seiten zugemauerte Glashaus von der Communication mit der Aussenwelt abgeschnitten war.

Der Urin wurde von Succi so gesammelt, dass er die 24stündige Urinmenge durch einen Trichter direct in eine Flasche entleerte und zukorkte. Der Urin zeigte sich nicht zersetzt. In den letzten 14 Hungertagen hatte S. keinen Stuhl gehabt, die Verwerthung von Fäces fällt daher für unsere Untersuchungstage fort. Leider ist es uns nicht gelungen, S. zu bewegen, die Zeit unmittelbar nach dem Hungern in klinischer Beobachtung zu verbringen, wir mussten daher auf eine Nachperiode verzichten.

Zur Charakteristik des Hungerkünstlers möchte ich hier meine Beobachtung über seinen körperlichen Zustand anführen, die ich am zweiten Tage nach seinem 31tägigen Fasten aufnahm. S. ist ca. 50 Jahre alt, mittelgross, breitschultrig, von kräftiger Statur. Trotz der überstandenen Hungerzeit besitzt er eine recht gut entwickelte, durchaus nicht schlaffe Musculatur. Wenn auch die Haut sich in grossen Falten leicht abheben lässt, so ist ihm doch noch ein erhebliches Fettpolster geblieben, so

1) Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Von Curt Lehmann, Friedrich Müller, Immanuel Munk, H. Senator, N. Zuntz. Virchow's Arch. Bd. 131, Suppl. 1893.

2) Das Hungern; Studien und Experimente am Menschen. Von L. Luciani, übersetzt von M. O. Fränkel. Hamburg, Leipzig. 1890.

3) O. u. E. Freund. Wiener klinische Rundschau. 1901. Heft 5 u. 6.

dass S. noch als ein Mann in leidlichem Ernährungszustande gelten kann. Einzig seine Hautfarbe war sehr blass, sein Gesicht mager und faltig und erweckte den Eindruck des Krankhaften. Die Schleimhäute waren nur mässig injizirt. Das linke Auge zeigte (herrührend von einer früheren Fascialisverletzung) Lagophthalmos. Links mässige Myopie. Sonst kein körperlicher Fehler. Der Thorax ist gut gewölbt, die Lungen sind in ihrem unteren Abschnitt erweitert. (RHU u. LHU bis zum 12. Brustwirbel, RVU bis zur 6. Rippe reichend.) Ueber den abhängigen Lungenpartieen ergiebt die Percussion etwas Schachtelton, sonst ist sie ohne besonderen Befund, ebenso wie die Auscultation.

Die Herzgrösse ist normal, die Töne sind begrenzt und rein. Reguläre, nicht frequente Herzaction. Die Radialarterie ist leicht rigide. Gefässspannung und Welle des Pulses normal. Abdomen und Abdominalorgane ohne besonderen Befund, nur steht die Leber ca. $1-1^1/_2$ Querfinger unter dem Rippenbogen in der Mammillarlinie.

Beim Beginne seines Hungerns wog S. 157 Pfd. und nahm im Verlaufe desselben 27 Pfd., d. s. 17,2 pCt. seines Gesammtkörpergewichts ab[1]).

Succi trank während seines Hungerns täglich (am 30. Hungertage noch mehr) ca. $^3/_4$ l eines kohlensauren Wassers mit geringem Cl-Gehalt; am 30. Hungertage nahm er dazu eine gezuckerte Citronenlimonade von ca. 300 g, da er Nasenbluten bekam und zu Collapsen neigte. Im Uebrigen enthielt er sich in den letzten 14 Hungertagen jeder Opiate, die er meist in den ersten Hungertagen zur Linderung der starken Magenschmerzen zu nehmen pflegt.

Methodik: In dem frischen unzersetzten Harne wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt, die Purinkörper nach Camerer-Arnstein, die Phosphate durch Titration mit Urannitrat, die Chloride nach Volhard, Aceton nach Messinger-Huppert, β-Oxybuttersäure aus der Linksdrehung nach Identificirung der Crotonsäure im Destillat. Die Acidität des Harns wurde durch Titration mit $^1/_{10}$ N-Kalilauge nach Zusatz von 15 g Kaliumoxalat zu 25 ccm Urin und mit Phenolphthalein als Indicator ermittelt. Für die Phosphorwolframsäurefällung verwandten wir folgendes Verfahren: es wurde die Menge Phosphorwolframsäure (+ Salzsäure) bestimmt, die zur Ausfällung von 10 ccm Urin nöthig war. Dann wurde zu je 10 ccm Urin diese Menge hinzugesetzt und der Niederschlag nach 24stündigem Stehen durch 5 proc. H_2SO_4-Lösung chlorfrei gewaschen und dann kjeldahlisirt. Ferner wurden 25 ccm Urin mit der zur Ausfällung nöthigen Menge Phosphorwolframsäure versetzt und mit 10 proc. HCl-Lösung auf 100 ccm aufgefüllt. Nach 24stündigem Stehen filtrirt. Vom Filtrat je 2 Proben entsprechend 5 ccm Urin kjeldahlisirt und 2 Proben mit 10 g P_2O_5 bei 150° erhitzt und dann kjeldahlisirt. Auf diese Weise erhielten wir den Filtratstickstoff, Harnstoff-N und Aminosäuren-N, als Controle den Niederschlag-N. Der Ammoniak-N wurde nach Schlösing bestimmt. Alle Bestimmungen wurden doppelt ausgeführt.

Die täglich ausgeschiedene Harnmenge ist kleiner wie die getrunkene Flüssigkeitsmenge. Die Farbe des Urins war an allen Tagen annähernd

1) Nach Untersuchungen von Chossat (Mém. présentés par divers savants à l'académie royale des scienc. de l'Institut de France. VIII. 1843) sterben Säugethiere, wenn sie etwa 40 pCt. ihres Körpergewichts durch Hunger eingebüsst haben.



die gleiche gelbrothe. Ferner fand sich an allen Tagen ein mehr oder minder reichlicher Niederschlag von harnsaurem Ammon. Der Harn wurde täglich auf Albumen, ferner durch die Trommer'sche, Nylander-sche, Seliwanof'sche und Tollens'sche Probe, sowie Vergärungsversuche täglich auf die Anwesenheit von Hexosen und Pentosen geprüft, stets mit negativem Resultate; Indican trat niemals auf.

Die Gesammtacidität — der Harn war stets sauer — bewegte sich

Hungertag	Gesammtharn d. 24stünd. Menge spec. Gew.	Gesammtacidität in ccm Normal-schwefelsäure	Gesammt-N in g	Durch Phosph.-Wolframsäure fällbarer N in g (Ndschlag-N)	Phosph.-Wolfram-Filtrat-N in g (Filtrat-N)	Harnstoff-N in g + (U-N)	Aminosäuren-N in g (A-N)	Ammoniak-N in g (Amm.-N)	Purinkörper-N in g (Purin-N)	Drehung nach Vergährung
23	600/1023	38,4	5,837	2,016	3,759	3,368	0,391	1,722	0,146	—0,7
24	590/1025	29,5	6,410	2,082	4,440	4,130	0,310	1,495	0,149	—0,65
25	560/1025	26,3	6,272	1,615	4,449	4,155	0,294	1,294	0,138	—0,8
26	600/1025	30,0	6,182	1,756	4,148	3,875	0,273	1,263	0,134	—0,4
27	660/1025	28,3	6,302	2,218	3,927	3,696	0,231	1,626	0,135	—0,8
28	530/1025	26,5	4,437	1,603	2,894	2,634	0,260	—	0,104	—0,6
29	520/1026	15,6	4,193	1,747	2,457	2,265	0,192	1,479	0,112	—0,8
30	1030/1026	10,3	8,421	1,630	6,417	5,840	0,577	1,300	0,127	—0,6

Wenn wir auch nicht erwarten dürfen bei verschiedenen hungernden Menschen eine identische Stickstoffcurve zu erhalten (wegen der Relation von Eiweiss und Fett zum Energieverbrauch), so dürfen wir doch die in zwei verschiedenen Hungerversuchen bei ein und demselben Individuum gewonnenen Werthe der N-Ausscheidung neben einander stellen, um zu vergleichen, wie gross die Differenzen der N-Ausscheidung entsprechender Hungertage sein können. Rechnet man zu den Lucianischen Werthen 9 pCt. als Fehler der Bestimmung hinzu (L. benutzte zur N-Bestimmung leider die verbesserte Hüfner'sche Methode), so erhält man Werthe der N-Ausscheidung, die fast vollkommen mit den unsrigen übereinstimmen, dabei lag zwischen beiden Versuchen ein Zeitraum von 16 Jahren! Hiergegen fällt auf, wie niedrige Werthe O. und E. Freund bei Succi in einem 21tägigen Hungerversuche erzielten, die am 21. Tage z. B. nur 2,82 g N fanden. Wir erklären uns diese grosse Differenz — vorausgesetzt, dass kein Urin verloren gegangen war — hauptsächlich dadurch, dass die Urinmengen in jenem Falle ausserordentlich geringe waren (in den letzten Hungertagen nur 2—300 ccm betragend!). Nun ist es eine in allen Hungerversuchen zu Tage tretende Erscheinung, dass mit der zunehmenden Urinmenge die ausgeschiedene N-Menge wächst und umgekehrt: so auch an unserm 30. Hungertage, wo sowohl die Urinmenge wie die

bis auf den letzten Tag in annähernd gleichen Höhen. Vergleicht man übrigens die Acidität in diesem Falle mit den von **Luciani** an den letzten Hungertagen gefundenen Werthen, so sind die unsrigen kleiner, was wir wohl lediglich auf die Differenz der angewandten Methodik zurückführen[1]), indem **Luciani** einfach den Urin mit Normalkalilauge und einem Indicator titrirte, ein bekanntermaassen fehlerhaftes Verfahren.

β-Oxybuttersäure in g	Aceton in g	P_2O_5 in g	$\frac{N}{P_2O_5}$	Chloride	Acetessigsäure	Procentgehalt des Gesammtstickstoffes: Ndschlg.-N	Filtrat-N	+ U-N	A-N	Purin-N	Ammon.-N	Reststickstoff-N
9,24	0,569	0,96	6,1	0,49	+	34,54	64,38	57,67	6,70	2,50	29,50	3,94
8,437	0,410	1,062	6,0	0,478	+	32,48	69,27	64,43	4,84	2,32	23,32	6,84
9,856	0,463	0,980	6,4	0,328	+	25,75	70,93	66,26	4,68	2,20	20,63	2,92
5,28	0,569	0,900	6,9	0,340	+	28,41	67,10	62,68	4,42	2,17	20,44	5,80
11,62	0,525	1,056	6,0	0,254	+	35,19	62,33	58,67	3,66	2,14	25,80	7,25
6,996	0,339	0,901	4,9	0,311	+	36,13	65,22	59,36	5,86	2,37	—	—
9,152	0,242	0,754	5,6	0,348	+	41,67	58,59	54,02	4,57	2,67	35,30	3,69
13,6	0,115	1,545	5,5	0,538	+	19,36	76,20	69,35	6,85	1,51	15,44	2,41

N-Menge ungefähr das Doppelte der Werthe des vorhergehenden Tages beträgt. Die Frage, ob die Mehrausscheidung von N bei steigender Diurese auf Einschmelzung (Annahme von **C. v. Voit**, **Bischoff** u. A.) oder auf Ausschwemmung retinirter N-Schlacken zurückzuführen sei,

Hungertag	Lucianis Werthe für Gesammt-N an Succi	Eigene Werthe für N an Succi
23	4,76	5,837
24	5,56	6,41
25	6.04	6,27
26	5,06	6,182
27	5,37	6,302
28	5,6	4,437
29	4,08	4,193
30	6,62	8,421

1) Wir wandten zur Entfernung der störenden Kalksalze bei der Titration mit Phenolphthalein als Indicator einen Zusatz von Kaliumoxalat an. cfr. **Folin**, American Journal of Physiol. 9, und **Moritz**. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80. 5. u. 6. Heft.

darf wohl als im letzten Sinne entschieden gelten[1]. Dass speciell im Hunger, wo — das hat schon J. Munk betont — der Einfluss des Wassertrinkens und der Diurese auf die N-Ausscheidung besonders deutlich hervortritt, diese Ausschwemmung statt hat, das scheint uns auch aus der Purincurve hervorzugehen, die nicht mit der N-Curve an dem Tage, wo durch reichlicheres Wassertrinken die Diurese gesteigert wurde, parallel läuft. Wenn die hohe N-Ausscheidung der Ausdruck stärkerer Einschmelzung von Körpereiweiss wäre, dann müsste auch gleichzeitig eine stärkere Purinausscheidung hervortreten; dies ist aber nicht der Fall! Und wenn wir nicht die absurde Annahme machen wollen, dass der Organismus an dem vorhergegangenen Hungertage mit seinen Purinen verschwenderisch gehaust hätte, bleibt unseres Erachtens nur die Erklärung einer vermehrten Ausschwemmung von N-Schlacken durch die vermehrte Wasserausfuhr. Das ist ein weiterer Grund dafür, dass wir aus den täglich ausgeschiedenen Stickstoffmengen nicht einen zuverlässigen quantitativen Rückschluss machen können auf die thatsächlich am gleichen Tage in den Stoffwechsel eingetretenen Eiweissmengen[2].

Was nun die Harnstoffausscheidung im Verhältniss zur Gesammt-N-Ausscheidung anbelangt, so scheidet der normal mit gemischter Kost genährte Mensch ungefähr 90 pCt. seines Stickstoffes in Form von Harnstoff aus. Succi dagegen schied als Harnstoff nur durchschnittlich zwischen 54,02 und 69,35 pCt. des Gesammtstickstoffes aus. Dabei zeigt es sich, dass bis auf den letzten Hungertag nur mit kleineren Abweichungen im Anfang, das Procentverhältniss mit zunehmendem Hunger sinkt. Wir dürfen also für den extremen Hunger N-Ausscheidung und Harnstoffausscheidung keineswegs identificiren, da ein anormaler Zustand vorliegt. Auch O. und E. Freund hatten in Bezug auf die Harnstoffausscheidung bei Succi die gleiche Erfahrung gemacht, indem sie nämlich fanden, dass der Harnstoff um 20 pCt. geringer als in der Norm im extremen Hunger ausgeschieden wird. Eine Erklärung für diese Abweichung von der Norm vermochten sie indess nicht zu geben, da keine der bekannten stickstoffhaltigen Substanzen von ihnen im Harn entsprechend vermehrt aufgefunden wurde.

Annähernd in demselben Verhältniss, wie der Harnstoff-N zum Gesammt-N vermindert ist, finden wir bei Succi eine Vermehrung des Ammoniak-N. Es wird also hauptsächlich die Relation zwischen Ammoniak-N und Harnstoff-N gegenüber der Norm geändert. Normaler Weise beträgt der Antheil des NH_3—N, im Gesammt-N 2—5 pCt., wir fanden aber Werthe, die sich zwischen 15,44 und 35,30 pCt. (!) des Gesammt-N bewegen. Damit dürfte die Frage, in welcher anderen Form hauptsächlich der N noch im extremen Hunger zur Aus-

1) cfr. Meyer, Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. 34; ferner: Oppenheim, Pflüger's Archiv. Bd. XXIII; von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. 1893.

2) Vergl. darüber Umber, Therap. d. Gegenwart. 1901. S. 440; Derselbe, Deutsche Klinik am Ende des 19. Jahrhunderts. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Bd. I. No. 39.

scheidung kommt, gelöst sein. Es bleibt schwer zu verstehen, wieso O. und E. Freund, die bereits am 6. Hungertage 8,5 pCt. Ammoniak-N fanden, in den letzten Tagen so niedrige Werthe erhielten.

Die Ursache dieser abnormen Ammoniakausscheidung ist in einer sehr beträchlichen Acidosis gefunden worden, die zu so hohen β-Oxybuttersäure-Werthen geführt hat, wie wir sie sonst nur beim schweren Diabetiker nachgewiesen finden.

Die Vermehrung des Acetons im Hungerharn ist seit Tuczek[1]) und v. Jaksch bekannt, von Friedrich Mueller an den Hungerern Cetti und Breithaupt aber erst eingehender studirt worden; letzterer fand bis zu 0,78 g Aceton im Hungerharn als Tagesmenge. Da eine Mitbestimmung des Aceton der Athemluft fehlt, so stellen diese Werthe keine absoluten Hungerwerthe dar; ebenso einseitig sind aber auch unsere Acetonwerthe, da wir auf Untersuchungen an der Exspirationsluft Succis von vornherein verzichten mussten. Immerhin geben sie doch durch die beträchtliche Menge des ausgeschiedenen Acetons einen Hinweis auf das Bestehen einer starken Inanitions-Acetonurie. Gleichzeitig fand sich in unserm Falle auch eine sehr starke Diaceturie (an allen Tagen ausserordentlich starke Fe_2Cl_6-Reaction).

Das Auftreten der β-Oxybuttersäure im extremen Hunger ist zwar von Külz constatirt worden, im übrigen aber nirgends weiter berücksichtigt. In unserm Falle war das Vorhandensein der β-Oxybuttersäure schon sehr wahrscheinlich, da der Urin vor und nach der Vergährung gleich stark levogyr war, bei fehlendem Reductionsvermögen. Wir haben sodann an zwei beliebig ausgewählten Tagen die β-Oxybuttersäure durch Ueberführen in α-Crotonsäure (vom Schmp. 72°) nach dem Külzschen Vorbilde leicht nachweisen können. Wir führen die Linksdrehung hauptsächlich auf β-Oxybuttersäure zurück, was man in unserm Falle, wohl ohne allzu grosse Fehler zu begehen, thun darf, und berechnen die Menge der β-Oxybuttersäure quantitativ aus dem Grade der Linksdrehung[2]) u. [3]), um einen ungefähren Ueberblick über ihre Mengen zu erhalten. Daraus ergiebt sich, dass relativ grosse Mengen β-Oxybuttersäure im extremen Hunger ausgeschieden werden (cfr. Tabelle); nimmt man hinzu, dass auch Acetessigsäure reichlich vorhanden war, so kommen wir zu dem Schlusse, dass an allen Hungertagen starke Acidosis vorhanden ist. Die oben angeführte beträchtlich gesteigerte Ammoniakausscheidung ist also nichts anderes als Neutralisationsbestrebung des Organismus, genau so wie wir sie vom schweren Diabetes her kennen.

Auf nebenstehender Tabelle sind die auf β-Oxybuttersäure berechneten Säuremengen aufgeführt, die der an den einzelnen Hungertagen ausgeschiedene Ammoniak zu binden vermag.

1) Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXIII. 1887.

2) Wir haben bei der Bestimmung der Linksdrehung Rücksicht auf die von Magnus-Levy hervorgehobene Beeinflussung durch Bleiacetat genommen. (Archiv f. experim. Pharmakol. u. Patholog. Bd. 45.)

3) Gemessen im Saccharimeter mit einem 189,4 mm-Rohr. Die Bestimmung der β-Oxybuttersäure nach Bergell (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33) war uns deshalb unmöglich, weil wir nicht mehr grössere Urinmengen zur Verfügung hatten.



Hungertag	Ammoniak-N in g	β. Oxybutters.-Menge, die durch den NH_3 gebunden werden kann	Aus der Linksdrehung berechnete β. Oxybuttersäure[1])
23	1,722	12.0	9,24
24	1,495	11,0	8,437
25	1,294	9,6	9,856
26	1,263	9,4	5,28
27	1,626	12,0	11,62
28	—	—	6,996
29	1,479	10,9	9.152
30	1,300	9,6	13,6

Bis auf den 30. Hungertag[2]) ist also die NH_3-Menge grösser als sie zur Absättigung der von uns — nur ungefähr — berechneten β-Oxybuttersäuremengen nöthig wäre. Ob wir die Werthe der β-Oxybuttersäure zu klein berechnet haben, oder ob die Acetessigsäure nennenswerthere Mengen betrug, lassen wir dahin gestellt sein; jedenfalls ist das eine sicher: Der extreme Hunger steht unter dem Zeichen einer starken Acidosis, und zwar so stark, dass er zur Absättigung dieser Säuremengen (β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure etc.) Ammoniak-N bis zu 35 pCt. des Gesammt-N bedarf. Die relative Verminderung des Harnstoffes ist nur die Folge vermehrter NH_3-Ausscheidung durch die Acidosis.

Die Acidosis erreicht also hier Grade wie sie bisher beim gesunden Hungernden noch nicht beobachtet worden sind. Succi verfügte noch am 31. Hungertage, wie bereits erwähnt, über einen beträchtlichen Panniculus adiposus. Zur Deckung seines Energiebedarfs standen ihm also bis zuletzt ausser seinem Körpereiweiss beträchtliche Körperfettmengen zur Verfügung. War dieses Körperfett ausschliesslich die Quelle der Acetonkörper, dann musste man erwarten, dass ein Individuum, das sich in einem ebenso extremen Inanitionszustand wie Succi befindet, aber kein Körperfett besitzt, auch keine Acidosis aufzuweisen hat. Dies ist nun thatsächlich der Fall, wie uns eine einwandfreie klinische Beobachtung gelehrt hat, die uns ein günstiger Zufall in der letzten Zeit auf der hiesigen Abtheilung ermöglichte.

Es handelte sich hierbei um eine Frau von 56 Jahren, die mit einer completen Oesophagusstenose auf die Abtheilung am 12. 12. 04 aufgenommen wurde. Wie die spätere Obduction ergab, lag ein den Oesophagus in seinem unteren Abschnitt stric-

1) Die Drehung in unserem Saccharimeter bedeutet $1^0 = 1$ pCt. Zucker bei einer Länge der Beobachtungsröhre von 189,4 mm. Unter Zugrundelegung des Drehungscoefficienten für β-Oxybuttersäure = 24,12 (Magnus-Levy) kommt man zu der Gleichung x (% β-Oyxbuttersäure) $= \frac{52,8}{24,12} \cdot \alpha$ (Drehungsgrad im Saccharimeter), oder $x = 2,2 \cdot \alpha$.

2) Zur Erklärung dieses Missverhältnisses liesse sich annehmen, dass S. durch die mit der Citronenlimonade aufgenommenen Salze einen Theil der organischen Säuren absättigen konnte.

turirender ringförmiger harter Scirrhus vor von ganz geringer Ausdehnung, ohne irgend welche Zerfallserscheinungen. Diese Kranke hatte einen ganz ungewöhnlichen Grad von Inanition erreicht und war buchstäblich mumificirt: bei einer Körpergrösse von 1,75 m wog sie nur 32 kg! Von einem subcutanen Fett war überhaupt keine Rede, ebenso wenig von restirenden Fettablagerungen im Abdomen. Seit Anfang November hatte sie sich von $^1/_2$ l dünner Milch pro Tag und 5 Eier in der Woche ernährt, die letzten 9 Tage vor ihrer Aufnahme hatte sie überhaupt nichts mehr hinunterbringen können, nicht einmal mehr einen Schluck Wasser. 10 Tage nach der Gastrostomie kam sie ad exitum, nachdem sie noch 2 kg an Gewicht gewonnen hatte, aber selbst dann liessen sich in der Leiche nur Spuren von Fett auf dem Epicard und der Planta pedum et manuum nachweisen, während selbst das Fett unter der Galea geschwunden war!

Diese Kranke, die also bezüglich ihres Inanitionsgrades Succi noch übertraf, sich aber von ihm dadurch unterschied, dass sie Körperfett überhaupt nicht mehr besass und also ihren Energiebedarf lediglich aus ihrem Körpereiweiss deckte, hatte keine Spur von Acidosis. Sie war intelligent und von einer geistigen Regsamkeit, die zu ihrem extremen Inanitionszustand in sonderbarem Contraste stand. Wir unterzogen sie während der 24 Stunden vor der Anlegung der Magenfistel sowie die nachfolgenden Tage einer genaueren Beobachtung ihres Stoffumsatzes:

Datum	Einnahme	Urinmenge / Spec. Gew.	Gesammt-Acidität in ccm N Säure	N	NH_3-N	+ U-N	Aminosäuren-N	NaCl	P_2O_5	N / P_2O_5	pCt. Gesammt-N: NH_3-N	pCt. Gesammt-N: + U-N	pCt. Gesammt-N: Amino-N
13. 12.	nihil	240 / 1032	30	5,461	0,15	4,566	0,182	0,096	1,52	3,6 / 1	2,9 pCt.	83,6pCt.	3,3 pCt.
14. 12.	1 l Wasser, 8 g NaCl } subcutan; 100 g Rotwein (per Fistel)	400 / 1026	48	8,176	0,299	6,65	0,290	1,961	2,67	3,1 / 1	3,7 pCt.	81,3pCt.	3,5 pCt.

Acetonkörper (β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton) waren im Harn überhaupt nicht nachzuweisen, und damit stehen die niedrigen Ammoniakwerthe im Einklang. Irgend welche sonstigen pathologischen Bestandtheile waren, abgesehen von Spuren von Albumen nicht vorhanden.

Succi hat nun während seiner Hungerperiode immer gewisse Mengen Flüssigkeit (Mineralwasser) zugeführt, die obige Kranke hat indess auch keine Wasserzufuhr mehr gehabt und es ist deshalb sicher, dass sie die stickstoffhaltigen Eiweissschlacken nur theilweise im Urin ausgeschwemmt hat, wie sie ja auch in der Gesammt-N-Ausscheidung sofort erheblich ansteigt als infolge Flüssigkeitszufuhr percutan und per Fistel am Operationstag (14. 12.) die Ausschwemmung eine reichlichere wurde. Die Gesammt-N-Ausfuhr im Harn in diesen beiden Tagen erlaubt also keineswegs etwa einen Rückschluss auf das Maass der Eiweisszersetzung im Organismus während der gleichlaufenden 24stündigen Periode.

Wir haben auch in den der Gastrostomie (nach Kades) folgenden Tagen den Stoffumsatz verfolgt, und dabei eine positive N-Bilanz trotz Zufuhr von 6—8 g N pro Tag bei ca. 1000 Calor. nicht erreicht. Zum Theil rührt das gewiss davon her, dass

die Ausschwemmung der Schlacken noch weiter ging, z. Th. aber auch davon, dass die Fistel bei der Operation irrthümlicher Weise an dem Duodenum angelegt worden war, was bei dem enormen Contractionszustand aller Gedärme leicht passiren konnte. Dadurch sind natürlich für die Eiweissresorption abnorme Verhältnisse geschaffen worden, was weiterhin auf die N-Bilanz von ungünstigem Einfluss sein konnte. Daher verzichten wir auf die tabellarische Anführung der Nachperiode.

Aus der Vergleichung des Stoffumsatzes bei Succi, der seinen Energiebedarf aus seinem Körpereiweiss und seinem Körperfett deckte und beträchtliche Acidosis aufwies, mit dem Stoffumsatz der oben erwähnten Kranken, die in ihrem extremen Inanitionszustand lediglich ihr Körpereiweiss zur Bestreitung ihres Energiebedarfs zur Verfügung hatte und dabei keine Acetonkörper ausschied, ergibt sich also der zwingende Schluss, dass die Quelle der Hungeracidosis der Zerfall des Körperfettes ist. Damit erhält die Theorie der lipogenen Herkunft der Acidosis, die seit den Untersuchungen von Geelmuyden, Leo Schwarz, Waldvogel u. A. mehr und mehr an Boden gewonnen hat gegenüber der früheren Vorstellung, dass die Acetonkörper dem Eiweisszerfall entstammen, eine weitere starke Stütze.

Unter der (sogenannten) **Aminosäurenfraction** fasst man bekanntlich eine Gruppe N-haltiger Substanzen im Urin zusammen, die ebenso wie der Harnstoff nicht von der Phosphorwolframsäure in salzsaurer Lösung gefällt werden; dazu gehören die Monaminosäuren, die Hippursäure, Allantoin, Kreatin, Indoxyl und die Oxyprotsäure (v. Jaksch[1]). Die Bezeichnung „Monaminosäuren" für diese ganze Gruppe ist demnach unberechtigt. Wenn wir nun auch bei der Phosphorwolframsäurefällung nicht im Stande sind, einzelne Körper aus dieser Gruppe herauszuheben, so ergiebt uns doch die Gesammtfraction einen Ueberblick über event. Abweichungen von der Norm.

v. Jaksch[2]) meint, dass im Harne normaler Menschen höchstens ca. 1,5 bis 3,0 des gesammten Stickstoffes aus Amidosäurenstickstoff besteht. Nach Landau[3]) beträgt in der Norm der Procentgehalt der Aminosäurenfraction 2,89 pCt. Bei eiweissreicher Ernährung liefert Fleisch den höchsten, Kasein den niedrigsten procentualen Stickstoff. Ueber- und Unterernährung führten zu keiner bedeutenden Stickstoffvertheilung im Harne. Halpern[4]), der seine Untersuchungen an Kranken anstellte, fand ähnliche Werthe. Er prüfte auch 2 Fälle mit Inanition (es handelte sich dabei nur um Unterernährung erheblichen Grades!) und fand hier den höchsten Aminosäurenwerth, an einem Tage 4,1 pCt., im 3tägigen Durchschnitt 3,68 pCt. H hält diese Werthe noch für innerhalb der Norm liegend.

Nach zahlreichen bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen fanden auch wir den Amidosäurenstickstoff zwischen 2—3 pCt. in der Norm liegend. Bei Succi liegt an allen Hungertagen der Werth für diese Fraction erheblich höher, zwischen 3,7 und 6,9 pCt. Die

1) Zeitschrift f. klinische Medicin. 47. 1.
2) Zeitschrift f. klinische Medicin. Bd. 50. 3 u. 4.
3) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 39. 5 u. 6.
4) Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. 50. H. 5 u. 6.

relative Verminderung des Harnstoffes ist daher im Hunger nicht allein durch die Zunahme des NH_3 zu erklären, sondern auch zu einem Theile durch die Zunahme der Amidosäuren-fraction. Es scheint so, als ob diese Steigerung der Amidosäuren-ausfuhr überhaupt etwas Gesetzmässiges wäre da, wo Körpereiweiss abnormer Weise in Zerfall geräth, wie das Prof. Umber[1]) in seiner kürzlichen Mittheilung über den Stoffzerfall bei Banti'scher Krankheit bereits hervorgehoben hat.

Für die Bildung der **Harnpurine** kommen vornehmlich zwei Quellen in Betracht, einmal die aus dem Organismus stammenden Purine, zweitens das Nahrungsnuclein. Burian und Schur[2]) nannten den aus der ersten Quelle stammenden Antheil der Harnpurine den endogenen, den zweiten den exogenen Purinkörperwerth. Der endogene Purinkörperwerth ist indess noch kein feststehender quantitativer Begriff. Burian und Schur haben bekanntlich die Grösse des endogenen Werthes durch Ernährung mit purinfreier Kost zu bestimmen gesucht und haben für jedes Individuum eine gleichbleibende Constante gefunden. Nun ist es aber durch Kaufmann und Mohr[3]) erwiesen, dassauch purinfreie Kost je nach der Menge der gereichten Nahrung den endogenen Werth beeinflussen kann. Zweitens haben Burian und Schur es wahrscheinlich gemacht, dass im Körper selbst ein Theil der gebildeten endogenen Purine der Zerstörung anheimfällt und schliesslich ist durch Wiener[4]) die Möglichkeit der Synthese von Harnsäure im menschlichen Organismus bewiesen. Es ist also der sogenannte endogene Purinkörperwerth wahrscheinlich ein von mehreren Factoren abhängige Grösse. Dass er einen Hungerwerth darstellt, wie O. Loewi[5]) es annimmt, scheint unter Anderem schon darum unwahrscheinlich, weil sich ganze Völkerschaften mit purinfreier Kost ihr Lebenlang ernähren, ein Ersatz also durch die Nahrung unmittelbar nicht stattfindet (Kaufmann und Mohr). Schliesslich sahen noch Schreiber und Waldvogel[6]) den endogenen Purinwerth als einen „Hungerwerth“, an. Sie liessen 2 verschieden genährte Individuen drei Tage hungern. Am dritten Tage fanden sie bei beiden ungefähr 0,2 g Harnsäure, einen Werth den sie als endogenen für alle Individuen constanten Werth verallgemeinerten. Abgesehen davon, dass ihre der Arbeit beigegebenen Tabellen, wie schon Wiener (Ergebnisse der Physiologie. 1902. 1) bemerkt, den Stempel der Unrichtigkeit an sich tragen, ist schon durch Burian und Schur die Verallgemeinerung dieses Befundes genügend zurückgewiesen worden. Dass speciell im Hunger sich die Purinwerthe anders verhalten, wie die sogenannten endogenen, d. h. bei purinfreier Kost gefundenen, das lehren unsere Befunde. Im Allgemeinen liegen diese Werthe nicht sehr beträchtlich unter dem

---

4) Festschrift f. Naunyn. 1904.
2) Archiv f. Physiol. 80, 87, 94.
3) Archiv f. klin. Medicin. Bd. 74.
4) cfr. die Zusammenstellung in den Ergebnissen der Physiol. 1902. I. 1.
5) Archiv f. experim. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 44.
6) Arch. f. experiment. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 42.

für einen normalen Mann gefundenen Durchschnittswerth; aber sie zeigen die Tendenz zu sinken! Dieser Befund, der sich übrigens auch in der Purincurve von O. und E. Freund erkennen lässt, ist von Wichtigkeit. Er zeigt, dass der endogene Werth im Hunger kleiner als bei purinfreier Ernährung ist und dass er keine constante Grösse ist; weshalb die Tendenz zum Abnehmen der Purinwerthe vorhanden ist, lässt sich vielleicht aus dem Bestreben des Körpers zu sparen erklären. Der Energieverbrauch im Körper verhält sich ja gleich wie bei normaler Ernährung. Es kann sich also schwerlich um eine herabgeminderte Zellenthätigkeit handeln. Dagegen wäre die Möglichkeit vorhanden, dass erstens die synthetischen Processe der Harnsäurebildung im Hunger abnehmen, oder aber dass die Zersetzung der Purine im Körper eine grössere als in der Norm ist. Schliesslich ist auch die Vorstellung nicht ganz von der Hand zu weisen, dass ein Theil der in die Blutbahn durch Abbau hineingeworfenen Purine an anderer Stelle wieder in Verwendung käme.

Bezüglich der P_2O_5-Ausscheidung hat v. Munk bereits festgestellt, dass im Hunger der Quotient $\frac{N}{P_2O_5}$ der Ausscheidung kleiner ist, als er der Zusammensetzung des eiweisshaltigen Gewebes im Körper entspricht $\left(\frac{6,6}{1}\right)$. Munk fand bei Cetti 4,4 : 1 und Breithaupt 5,1 : 1. Daraus scholss er, dass neben dem Körpereiweiss ein N-ärmeres, aber P_2O_5-reicheres Gewebe in Zerfall gerieth; als solches kam nur der Knochen in Betracht, und in der That ergab sich, dass Ca und Mg im Hunger derartig quantitativ ausgeschieden wurden, dass man annehmen musste, dass Knochen in Zerfall gerathen sei. Luciani fand ein ähnliches Resultat bei Succi, allerdings sind seine N-Werthe nicht absolut zu verwerthen und O. und E. Freund erhielten einen Quotienten von 4,5 : 1 bei unserm Hungerkünstler. Wir fanden innerhalb der 8 Tage einen Quotienten von **5,9 : 1**, der höchste von allen bisher gefundenen Werthen. Wir dürfen daraus wohl schliessen, dass S. innerhalb dieser Zeit verhältnissmässig mehr Muskel-Eiweiss und weniger Knochensubstanz eingeschmolzen hat, als in den früheren Hungerperioden und als die früheren Hunger. Als Grund dürfen wir wohl das Alter ansehen, in dem vielleicht die Knochen dem Abbau gegenüber resistenter geworden sind, ferner lässt uns seine auffallend gut erhaltene Muskulatur am Ende der Hungerzeit erkennen, dass er noch einen starken Fond an einschmelzbarem Muskeleiweiss besass. Zu bemerken ist auch, dass in den ersten 5 Hungertagen unserer Tabelle der Quotient grösser ist als in den 3 letzten. Es liegt daher auch der Schluss nahe, dass die Knochensubstanz erst mit zunehmendem Hunger stärker eingeschmolzen wird.

XXIII.

Aus der II. med. Klinik und aus der experimentell-biologischen Abtheilung des Pathologischen Instituts in Berlin.

Die Wasserstoff-Ionenconcentration des reinen Magensaftes und ihre Beziehungen zur elektrischen Leitfähigkeit und zur titrimetrischen Acidität.[1]

Von

Dr. **Paul Fraenckel.**

Im Folgenden theile ich die Ergebnisse einiger Untersuchungen mit, die ich an dem reinen Magensafte mehrerer Hunde und eines Kindes angestellt habe, um die Wasserstoffionenconcentration unter gewöhnlichen und einigen experimentell abgeänderten Bedingungen festzustellen. Den Hunden war von Herrn Priv.-Doc. Dr. Bickel nach der Pawlow'schen Methode ein Magenblindsack angelegt worden. Die Operation war in allen Fällen mit Ausnahme eines einzigen durchaus gelungen, so dass ein vollkommener Verschluss zwischen den beiden Magenabschnitten bestand. Nur bei dem zuerst aufgeführten Hunde (Fritz) liess sich ein etwa 3 mm weiter Fistelgang zwischen grossem und kleinem Magen durch Sondirung nachweisen. Indessen war auch hier wenigstens das functionelle Resultat nicht erheblich schlechter, als bei den anderen Thieren, denn nur bei sehr starker Füllung des grossen Magens mit Fleisch liessen sich in dem gewöhnlich durchaus klaren Safte des Blindsackes gelegentlich mikroskopisch einige Muskelfasern nachweisen, die durch die Verbindung übergetreten waren; dagegen konnten selbst bedeutende Milchmengen den grossen Magen passiren, ohne etwas in den kleinen gelangen zu lassen. Es erscheint daher durchaus berechtigt, auch die mit dem Safte dieses Hundes erhaltenen Resultate mit aufzuführen, um so mehr, als sie durchaus nicht von den übrigen abweichen und eine übermässige Fütterung aus dem genannten Grunde geflissentlich vermieden wurde. Die Säfte enthielten stets einige Schleimflocken, die abfiltrirt wurden.

Während die elektrische Leitfähigkeit und der Gefrierpunkt von Herrn Dr. Bickel bestimmt wurden [dieselben sind inzwischen von ihm in der Sitzung der Charité - Gesellschaft vom 8. Dez. v. Js. besprochen worden][2], mass ich die Wasserstoffionenconcentration mittelst des

---

1) Mit Unterstützung der Gräfin-Bose-Stiftung.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 3.

elektrometrischen Verfahrens. Die Anordnung war die früher schon von mir zur Messung der Blutreaction benutzte[1]), nur verwendete ich, da von der Kohlensäure abgesehen werden konnte, statt der Palladiumelektroden Platinbleche, deren Wasserstoffsättigung durch einen ununterbrochenen Gasstrom constant gehalten wurde. Dieser Methode gebe ich überall dort, wo sie sich irgend vertheidigen lässt, den Vorzug vor den anderen, namentlich auch vor der Anwendung der Löwenherzschen Elektroden. Denn bei der Durchleitung ist die Gleichheit der Lösungstension in den beiden Elektroden in einfacherer Weise gewährt, und etwaige Störungen sind stets ohne grossen Zeitverlust wieder auszugleichen, wogegen die Elektroden nach Löwenherz ausserordentlich empfindlich sind. Wie dieser selbst in seiner ersten Publication[2]) erwähnt, vermag schon, wovon auch ich mich überzeugt habe, leichtes Erschüttern der Flüssigkeit durch Beugen der Gummiverbindung des Verschlusses eine deutliche Aenderung der Potentialdifferenz hervorzurufen. Eine absolute Uebereinstimmung der Controlbestimmungen war natürlich auch bei der Gasdurchleitung nicht zu erzielen, doch sind diese kleinen Fehler, die der Methode anhaften, für unsere Zwecke ganz ohne Belang.

Gemessen wurde gegen 1,0 Normal-Salzsäure (Kahlbaum); zur Vernichtung der Berührungspotentiale wurde nach Ostwald-Luther[3]) concentrirte Chlorkaliumlösung eingeschaltet. Da Tower[4]) selbst, der das Verfahren angegeben hat, nur 1,0 normale KCl-Lösung verwendete, überzeugte ich mich zunächst noch einmal, wie weit sich die mit dieser Methode zu messende elektromotorische Kraft der theoretischen nähert.

Versuch: Aus 3 ccm Normalsalzsäure wurde durch Verdünnung mit 30 ccm destillirten Wassers eine 0,091 n. HCl-Lösung bereitet, die theoretisch in Bezug auf H·-Ionen 0,0846 normal ist.

1. Kette: H_2/0,091 HCl/1,0 HCl/H_2 (bei 16° C.)
   π: gef. 0,0191 Volt, ber.: 0,01936 Volt
2. Kette: H_2/0,091 HCl/KCl conc./1,0 HCl/H_2 (bei 16° C.)
   π: gef. 0,0563 Volt, ber.: 0,05640 Volt.

Die letzte Berechnung ist unter vollständiger Vernachlässigung der Flüssigkeitspotentialdifferenz angestellt.

Zugegeben, dass die gleich bei dem ersten Versuche gefundene ausserordentliche Annäherung an den theoretischen Werth zufällig gewesen sein mag, so beweist sie doch die Brauchbarkeit des Verfahrens und die jedenfalls befriedigende Genauigkeit, welche diese Messungen überhaupt besitzen.

Fütterungsversuche.

Der Magensaft der Hunde wurde sowohl bei Fleisch-, wie bei Milchfütterung untersucht, nachdem die Thiere 16—24 Stunden gefastet hatten. Er wurde theils in einzelnen Portionen, theils in längeren Pe-

1) Pflüger's Archiv. Bd. 96.
2) Zeitschr. f. physikal. Chemie. 20. S. 287.
3) Ostwald u. Luther, Hand- und Hülfsbuch. 2. Aufl. 1902. S. 387.
4) Zeitschr. f. physik. Chemie. 20. S. 200.

rioden gesammelt, um die Veränderungen während des Fortschreitens des Verdauungsprocesses zu beobachten.

In der nachstehenden Tabelle I sind neben den H-Ionenwerthen auch die grösstentheils von Dr. Bickel bestimmten elektrischen Leitfähigkeiten und die Gefrierpunkte mit aufgeführt.

Tabelle I.

Versuchs-No.	Name des Thieres	Futter	Wann secernirt nach der Fütterung	Menge des Saftes ccm	$\varkappa_{25} \times 10^{-4}$	$C_H \times 10^{-2}$	Δ
1a	Fritz	2 Pfd. Fleisch	bis 30′	—	364,2	7,6	—1,06
b			30′—90′	—	341,6	7,1	—0,76
c			90′—150′	—	326,1	6,6	—0,95
2a	„	2 „ „	bis 30′	10	373,1	6,5	—0,91
b			30′—90′	12	452,7	9,6	—0,59
c			90′—150′	14	431,2	8,3	—0,71
3a	„	1 „ „	bis 30′	8	364,2	7,2	—1,18
b			30′—90′	15	433,0	8,1	—0,56
c			90′—150′	20	337,6	6,2	—0,61
d			150′—210′	10	427,7	8,1	—0,62
4	„	1 „ „	3 Stunden	70	310,3	3,9	—0,60
5	Box	1/4 „ „	1 1/2 „	9	225,6	2,2	—0,73
6	„	1/2 l Milch	3 „	16	195,9	2,6	—0,52
7	„	1/2 „ „	3 „	13	402,6	9,1	—0,65
8	„	1/2 „ „	3 „	15	436,5	7,8	—0,64
9	„	1/4 „ „	3 „	9	404,2	—	—0,69
10a	„	1 Pfd. Fleisch	1 Stunde	6	358,5	7,4	—0,71
b			2 Stunden	9	433,0	8,5	—0,54
c			3 „	11	463,9	9,3	—0,79
11a	„	1 „ „	1 Stunde	5	407,5	8,5	—0,73
b			2 Stunden	6	345,8	6,2	—0,55
c			3 „	8	376,1	6,8	—0,53
12	„	1 1/2 Pf. Fleisch	3 „	28	—	9,1	—
13	„	1 1/2 „ „	3 „	25	—	8,7	—
14	Hektor	1/2 l Milch	3 „	21	454,0	5,1 (?)	—0,73
15	„	1/2 „ „	3 „	22	438,2	7,4	—0,54
16	„	1/2 „ „	3 „	11	324,9	6,6	—
17	Mohr	1/4 Pfd. Fleisch	1 1/2 „	30	—	12,0	—

Nach dieser Tabelle schwankt der Wasserstoffionengehalt des reinen Hundemagensaftes innerhalb relativ enger Grenzen, mit deutlicher Annäherung an die Concentration 0,1 n. Nur dreimal unter 27 Messungen ist sie geringer als 0,05 normal, bei nur einem Hunde (No. 17) überschreitet sie etwas 0,1 n. Der Säuregehalt der übrigen 23 Saftproben schwankt also zwischen ca. 1,8 und 3,65 pM. freie HCl; im Versuch 17 ist er gleich 4,75 pM. HCl. Diese, doch nur relative Constanz des Aciditätswerthes entspricht nicht ganz der Erwartung, wie sie wenigstens von Pawlow[1]) gegenüber den Schwankungen des Ferment- und Salzgehaltes des Magensaftes ausdrücklich hervorgehoben worden ist. Jedenfalls ist die Constanz hier weniger ausgesprochen, als bei Pawlow. Dass die hier gefundenen Schwankungen vom Futter abhängen, ist aus den Versuchen auch nicht ersichtlich. Nach Pawlow[2]) soll die Acidität

1) Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen. 1. Aufl. 1898. S. 38.

2) l. c. S. 43.

beim Fleisch am grössten, geringer bei Milch, und beim Brot, das von uns nicht gereicht wurde, am geringsten sein. Selbst eine bestimmte Beziehung zur weniger oder mehr fortgeschrittenen Verdauung kam in der H-Ionenconcentration nicht zum Ausdruck.

Eine fernere Abweichung von den Pawlow'schen Daten zeigt der Grad der Acidität selbst. Während Pawlow nämlich 5—6 pM. freie Salzsäure, wie es scheint, regelmässig gefunden hat,[1]) ist die hier gemessene auffällig geringer, ja, nähert sich durchaus den früheren, aus gewöhnlicher Magenfistel erhaltenen Säften. Nur in dem einen normalen Safte und in zwei Säften bei Pilocarpinvergiftung (s. u.) erhielt ich Werthe wie Pawlow (4,7, 4,7, 4,4 pM.). Auf diese Abweichung wird bei Besprechung der Titrirversuche zurückzukommen sein.

Wasserstoffionengehalt und Leitfähigkeit.

Zunächst sei auf die Beziehungen zwischen dem Wasserstoffionengehalt und der elektrischen Leitfähigkeit hingewiesen. Während ein und desselben Versuches zeigen die in verschiedenen Intervallen gesammelten Portionen ein vollkommenes Parallelgehen beider Grössen, sie steigen und fallen durchaus gleichsinnig (vergl. Versuche 1, 2, 3, 10 und 11). Dagegen fehlt dieser Parallelismus bei Säften, die in verschiedenen Versuchen von demselben Thiere oder von verschiedenen Thieren gewonnen wurden, selbst unter völlig gleichen äusseren Bedingungen. Es lässt sich also selbst in wiederholten Versuchen bei demselben Thiere aus der Leitfähigkeit allein kein sicherer Schluss auf die Wasserstoffionenconcentration ziehen. Da an der Leitfähigkeit ausser der Salzsäure im Wesentlichen die Chloride betheiligt sind, die nach Schmidt's[2]) Analyse 4,7 pM. betragen, daneben in geringerem Grade die übrigen Salze und in negativem Sinne die organische Substanz des Magensaftes (17,1 pM.), so lehrt das angedeutete Verhältniss, dass auch unter gleichen Fütterungsbedingungen ein Saft von wechselnder Zusammensetzung abgeschieden werden kann, und dass namentlich die Salzabsonderung in gewissem Grade unabhängig von der der Säure ist. Diese aus dem Vergleich der beiden physikalischen Werthe hervorgehende Anschauung ist, wie bereits erwähnt, auch von Pawlow gewonnen worden.

Es kann natürlich nicht wunderbar sein, dass sich, trotz dieser Differenzen, zwischen Wasserstoffionenconcentration und Leitfähigkeit ein besserer Parallelismus findet als zwischen diesen und den Gefrierpunkten; erstere beiden sind nur von den dissociirten, letztere ausserdem von den undissociirten Molekülen abhängig. Wie aber das auffällige Entgegengehen von Gefrierpunkt und Leitfähigkeit in vielen Versuchen zu deuten ist, ist eine Frage, auf die ich hier nicht näher eingehen will, da sich Herr Dr. Bickel damit befassen wird.

Um ungefähr ein Bild von der schwankenden Concentration an H-Ionen und Elektrolyten zu erhalten, habe ich für 12 Versuche mit Beispielen aller Säurewerthe einerseits unter Berücksichtigung der Disso-

1) l. c. S. 113.
2) Hammarsten. 3. Aufl. S. 233.

ciationsconstante die gemessene Salzsäure zahlenmässig bestimmt und andererseits aus der Leitfähigkeit berechnet, zu welchem Säurewerthe man gelangt, wenn die ganze Leitfähigkeit auf Salzsäure bezogen wird $\left(\eta = \frac{n}{l_K + l_A}\right)$. Diese Beziehung ist natürlich nicht ohne Weiteres verwerthbar; da aber die Differenz zwischen Säurewerth und Leitfähigkeit im Wesentlichen doch stets vom Chloridgehalt abhängt, so bleibt der Fehler gleich und die erhaltenen Quotienten sind vergleichbar. In der Tabelle II enthält Stab 1 die gefundene Leitfähigkeit, Stab 2 die hieraus, nach Reduction auf 18° mit der Tabelle 8a in Kohlrausch und Holborn (Leitverm. d. Elektrolyt. 1898. S. 200) berechnete HCl-Concentration, Stab 3 die direct gemessene HCl und Stab 4 das Verhältniss der zwei Werthe.

Tabelle II.

Versuchs-No.	1.	2.	3.	4.
	$\varkappa_{25} \times 10^{-4}$	ber. HCl n	gef. HCl. n	Verhältn. $\frac{\text{ber.}}{\text{gef.}}$ HCl
6	195,9	0,047	0,026	157 : 100
5	225,6	0,053	0,02	241 : 100
4	310.3	0,076	0,04	190 : 100
3c	337,6	0,084	0,066	127 : 100
10	358,4	0,088	0,075	117 : 100
3a	364,2	0,096	0,077	127 : 100
7	402,6	0,100	0,098	102 : 100
11a	407,5	0,101	0,091	111 : 100
10b	433,0	0.108	0,091	119 : 100
2b	452,7	0,112	0,103	109 : 100
14	454,0	0,113	0,06 (?)	188 : 100 (?)
10c	463,9	0,115	0,10	115 : 100

Das Verhältniss liegt also vorwiegend zwischen 102 und 127 : 100 und wird mit zunehmendem Säure- und Elektrolytengehalt constanter. Ausnahmsweise, und namentlich bei den geringeren Concentrationen, kommen aber erhebliche Abweichungen davon vor.

Pilocarpinwirkung.

Am Hunde Hektor konnte ich den Einfluss des Pilocarpins auf die Acidität des Magensaftes in zwei, vier Monate auseinander liegenden Versuchen untersuchen. Das Resultat war beide Male eine erhebliche Steigerung der Wasserstoffionenconcentration. (Tabelle III.)

Es wäre das Nächste anzunehmen, dass unter dem stärkeren Saftstrom nach Pilocarpininjection eine weniger ergiebige Durchmischung mit Schleim zu Stande kommen konnte, oder dass die wenigen Flocken und leicht hämorrhagischen Gerinnsel, die der Saft selbst noch 4 bis 5 Monate nach der Operation enthielt, in der grösseren Menge des Pilocarpinsecretes relativ weniger Säure binden als in der geringeren des gewöhnlichen Verdauungssaftes. Aus der Titration, die allerdings nur im letzten Versuche ganz durchgeführt werden konnte, geht aber hervor, dass die gebundene Salzsäure nur um 20 pCt. abnahm, während die

freie Salzsäure fast um 100 pCt. wuchs. Es ist daher kaum zweifelhaft, dass das Pilocarpin, wenigstens bei diesem Hunde, ausser der Menge auch den Säuregehalt des Magensaftes erheblich gesteigert hat. Dies erinnert an die von Schierbeck[1]) infolge von Pilocarpinverabreichung gefundene Steigerung der CO_2-Tension im Magen, die er als Secretionsproduct der Magenzellen deutete.

Dagegen wage ich nicht, den Befund nach diesem Versuche zu verallgemeinern. Denn wenn man auch aus naheliegenden Gründen von sich aufs Mannigfaltigste widersprechenden, meistens allerdings negativen Resultaten der Autoren[2]) absehen kann, die den Einfluss des Pilocarpins auf die Säureproduction am ausgeheberten Inhalte des menschlichen Magens geprüft haben, so steht meinem Befunde doch ein Versuch Riegels[3]) entgegen. Dieser fand, ebenfalls in zwei Versuchen (No. 18 u. 22) an einem Hunde mit Pawlow'schem Magenblindsacke, Vermehrung der Saftmenge aber keine Veränderung weder der freien noch der gesammten Säure nach Pilocarpin. Auf eine Erklärung dieses entgegengesetzten Verhaltens der beiden Hunde muss ich so lange verzichten, bis es mir möglich sein wird, die Versuche an neuen Thieren zu wiederholen, wozu mir augenblicklich die Gelegenheit fehlt; wahrscheinlich dürfte sie mit dem viel geringeren Säuregehalte des normalen Saftes unserer Hunde zusammenhängen. Den Einwand, dass mir ein Versuchsfehler unterlaufen sei, widerlegt jedenfalls ohne Weiteres der vollständig gleichmässige Verlauf des Versuches zu zwei so weit auseinander liegenden Zeitpunkten.

Tabelle III.

Versuchs-No.	Datum	Futter	Wie lange gesammelt	Menge ccm	$C_H . 10^{-2}$	Mit 0,1 n NaOH titrirte Acidität		$\varkappa_{25} \times 10^{-4}$
						Congo	Phenolphthalein	
14	30. 8.	1/2 l Milch	3 Std.	21	5,1	—	—	—
15	31. 8.	1/2 „ „	3 „	22	7,4	—	—	—
18	1. 9.	?	3 „	17	—	65,0	85.0	—
19	3. 9.	1/2 Pfd. Fleisch **+0,005 Pilocarp. hydr.**	3 „	30	11,0	—	—	—
16	28.12.	1/2 l Milch	2 „	11	6,6	62,0	90,0	324,9
20	29.12.	1/2 „ „ **+0,01 Pilocarp. hydr.**	3 „	70	12,0	119,0	134,0	500,3

Auch die Leitfähigkeit stieg im letzten Versuche erheblich nach Pilocarpinanwendung; das wie oben berechnete Verhältniss zwischen dem Säurewerth aus der Leitfähigkeit und aus der Gaskettenmessung fiel von 117 : 100 auf 100 : 100, d. h. es wurde unter dem Einfluss des Giftes ein Plus an Säure gegenüber den anderen Elektrolyten secernirt.

1) Citirt bei Hammersten. 5. Aufl.

2) v. Aldor, Zeitschr. f. klin. Med. 40. — Simon, ibid. 38. — Schiff, Arch. f. Verdauungskrankh. VI. — Sassézki u. A.

3) Riegel, Zeitschr. f. klin. Med. 37.

Wasserstoffionenconcentration und titrimetrische Acidität.

Zur Vergleichung der Wasserstoffionenconcentration mit der titrirbaren Acidität verwendete ich die von Riegel für klinische Zwecke eingeführte Titration gegen Congopapier und Phenolphthalein. Als Endreaction gegen Congo galt der Punkt, in dem auch ein grösserer Tropfen des Titrats auf dem Papier keine Spur Bläuung mehr hervorrief, als solchen gegen Phenolphthalein, die erste eben wahrnehmbare Röthung. Dieser Umschlag war stets scharf und stabil.

Tabelle IV.

Versuchs-No.	Electrisch gemessene HCl n	Titrirte Acidität mit 0,1 Na OH	
		Congo HCl n	Phenolphthalein HCl n
3a	0,076	0,084	0,122
3b	0,086	0.10	0,115
3c	0,066	0,073	0,154
3d	0,086	0,098	0,133
12	0,098	0,10	0,115
13	0,094	0,105	0,116
18	—	0,065	0,085
16	0,070	0,062	0,090
19	0,13	0,119	0,134
(Pilocarpin)			
17	0,13	0,13	0,143

Der auf elektrischem Wege gefundene HCl-Gehalt nähert sich also, wenn man von den Rechnungs- und Versuchsfehlern absieht, sehr dem vom Congo angezeigten. Die titrirte sogenannte freie Salzsäure und die im physikalischen Sinne active des reinen Magensaftes sind also nahezu identisch, und wie im ausgeheberten Mageninhalte darf man auch im reinen Safte nur die auf Congo reagirende Säure als frei ansehen. Es zeigt sich ferner, dass nicht die mit Congo, sondern die mit Phenolphthalein erhaltenen Werthe den von Pawlow mitgetheilten Zahlen entsprechen, während die titrirte freie Säure ebenso wie die gemessene H·-Ionenconcentration stark hinter ihnen zurückbleiben. Leider ist in den mir allein zur Verfügung stehenden „Vorlesungen" das Verfahren, nach dem die freie Salzsäure bestimmt wurde, nicht speciell angegeben. Da aber auch Riegel's Werthe für normale Säfte (l. c.) denen Pawlow's näher liegen als den von uns, wenigstens bei den drei ersten Hunden gefundenen, so beweist dies, dass die hohe Concentration an freier Salzsäure im Hundemagensaft individuell sehr verschieden sein kann. Denn die vorgenommenen Obductionen haben in unseren Versuchsthieren nur durchaus normal Verhältnisse ergeben, und nichts, was auf eine unzulässige Veränderung des Sekrets schliessen liesse. Soviel jedoch steht (übrigens im Einklang mit allen bisherigen Annahmen in Betreff des gewöhnlichen Magensaftes) fest, dass das Phenolphthalein auch im reinen Magensafte nicht die „freie Salzsäure" anzeigt.

Was bedeutet nun aber der Unterschied zwischen Congo und Phenolphthalein im reinen Magensaft? Jedenfalls, wie der Vergleich mit der H-Ionenconcentration ergiebt, einen Stoff, der keine H-Ionen in Lösung sendet. Es könnten saure Phosphate sein, deren an und für sich sehr

schwach dissociirte H-Ionen in dem Ueberschuss von Salzsäure noch erheblich zurückgedrängt, der Messung mit Gasketten entgehen. Ein einfacher Ueberschlag ergiebt aber unter der Annahme, dass der reine Magensaft des Hundes 2pM. Phosphate enthält (Schmidt), ferner, dass alle Phosphate als saures Natronsalz vorhanden und mit Phenolphthalein exact titrirbar sind — was bekanntlich nicht ohne Weiteres der Fall ist — ergiebt, dass für 10 ccm Saft allerhöchstens 1 ccm 0,1 n. NaOH verbraucht werden dürfte, um alle Phosphate zu neutralisiren. In Wirklichkeit beträgt aber die Differenz das Zwei- bis Mehrfache davon. Es ist also unwahrscheinlich, dass die Phosphate jene Differenz allein hervorrufen.

Nur enthielten alle darauf untersuchten Säfte Eiweiss, wie aus folgenden Reactionen hervorgeht: mehr oder weniger starke Biuretreaction, Ausfällung beim Erhitzen, Ausfällen durch Natronlauge bei noch saurer Reaction gegen Congo und Wiederauflösen, kurz bevor der Umschlag des Phenolphthaleins erreicht ist; mit Essigsäure und Ferrocyankalium nur ausnahmsweise und bloss nach einigem Stehen eine schwache Trübung. Welcher Art dieser, jedenfalls in Verdauung begriffene Eiweisskörper ist, kann hiernach allein nicht gesagt werden. Er kann aus abgestossenen Schleimhauttheilchen herrühren, oder, wie es scheint, mit der von Nencki und Sieber[1]) gefundenen Substanz identisch sein. Jedenfalls muss er einen Theil der Salzsäure (und auch der H-Ionen) gebunden haben, der nur vom Phenolphthalein angezeigt wird. Schliesslich kann er, nach den Untersuchungen von Volhard[2]) und Reissner[3]) auch selbst gegen Phenolphthalein sauer reagiren. Es können also alle drei Möglichkeiten an der Differenz zwischen Congo und Phenolphthalein betheiligt sein; welche im Einzelfalle überwiegt, ist natürlich nicht zu entscheiden.

Anhangsweise seien noch zum Vergleiche des Hundesaftes mit menschlichem reinem Magensafte einige Zahlen angefügt. Sie sind an dem Safte eines Kindes mit vollständigem Oesophagusverschluss gewonnen. Die Secretion wurde hervorgerufen, indem man das Kind Zuckerwerk kauen liess, nachdem der Magen gründlich von retinirten Speiseresten befreit war[4]).

Die zwei Portionen entstammen zwei einige Wochen aus einander liegenden Versuchen.

		Acidität	
	C_H	Congo	Phenolphthalein
I.	0,063	0,060	0,077
II.	0,083	0,094	0,106

Es bestanden also dieselben Verhältnisse wie im Hundesafte. Auch die gefundenen Eiweissreactionen waren die nämlichen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32.
2) Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 50.
3) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 48.
4) Vergl. darüber die Arbeit von Sommerfeld u. Röder, Berl. klin. Wochenschrift. 1904. No. 50.

XXIV.

Aus der II. med. Klinik in Berlin.

Ueber den Einfluss der Erdalkalien auf die Reaction thierischer Säfte.[1])

Von

Dr. **Paul Fraenckel.**

Der Einfluss der Neutralsalze auf die Reaction einer Lösung gehört zu den allgemein-chemischen Thatsachen, die Dank den neueren theoretischen Anschauungen in der Chemie aus dem Gebiete des Empirismus dem Verständniss näher gerückt, wenn auch noch nicht durchweg geklärt sind. Um einige concrete Beispiele zu nennen, seien erwähnt: die Abnahme der Acidität schwacher Säuren in Gegenwart ihres Neutralsalzes (und ebenso die Abnahme der Basicität schwacher Basen), die sich aus der Zurückdrängung ihrer Dissociation ergiebt. Die entgegengesetzte Erscheinung, dass die katalytische Wirksamkeit starker Säuren durch ihre Neutralsalze gesteigert wird[2]), ist freilich, obgleich offenbar hierher gehörig, noch theoretisch räthselhaft. Von Starke[3]) wurde ferner die ebenfalls noch unerklärte Beobachtung gemacht, dass die Hydroxylionenmenge schwacher Alkalilösungen durch den Zusatz von Neutralsalzen mit gleichem Kation vermehrt werde. Hierher gehört weiter die bei mehrstufig dissociirenden Säuren durch die Entstehung unlöslicher Verbindungen auftretende Säuerung. Ostwald's[4]) Paradigma ist die Fällung des Dinatriumphosphats mit Silberlösung; das schwach alkalisch reagirende Phosphat giebt mit dem neutralen Silbersalz unter Bildung eines gelben Niederschlages von Ag_3PO_4 eine stark sauer reagirende Flüssigkeit. Schliesslich sei noch gedacht der von Linder und Picton, Whitney und Ober[5]) festgestellten hydrolytischen Spaltung, die die Neutralsalze sowohl der Erdalkalien wie der Alkalien durch anorganische Colloide erfahren. Durch Retention des einen Ions im Colloid reagirt die abfiltrirte Flüssigkeit entsprechend dem in Lösung gebliebenen anderen; beim Arsentrisulfid z. B. sauer.

---

1) Mit Unterstützung der Gräfin Bose-Stiftung.
2) s. Nernst, Theor. Chemie. 4. Aufl. S. 538.
3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 40 u. 42.
4) Grundl. der analyt. Chemie. 3. Aufl. S. 190.
5) Zeitschr. f. physikal. Chemie. 39. S. 630.

Eine in dieses Kapitel gehörige interessante biologische Thatsache ist die Säuerung, die in thierischen Säften erfolgt, wenn ihnen etwas Erdalkalisalz zugefügt wird. Pauli[1]), der auf dies Phänomen bei seinen Studien über Colloide aufmerksam wurde, hat die zwei möglichen Erklärungen schon besprochen. Wie er dort ausführt, kann es sich um eine Verschiebung des Gleichgewichts der Salze oder um eine Einwirkung des Erdalkalis auf das Eiweiss handeln — oder aber um beides. Die Entscheidung, welches der Fall ist, und namentlich, ob eine Säuerung auch in einer salzfreien Eiweisslösung durch Erdalkalisalz herbeigeführt wird, versuchte ich unter Anwendung der physikalischen Methoden zu erbringen.

Der Nachweis, dass durch den Zusatz von Erdalkalisalz zu genuinen Körperflüssigkeiten eine Säuerung eintritt, ist leicht zu führen. Folgende Titrirversuche mögen als Belege genügen:

Zu je 10 ccm Flüssigkeit werden 2 Tropfen 1 proc. Phenolphthaleinlösung und steigende Mengen einer 1,0 n. $CaCl_2$-Lösung gesetzt und mit 0,1 n. NaOH bis zu bleibender Rötung titrirt.

1. Pleuritisches Exsudat

10 ccm	Exsudat	+ 0,0 ccm	$CaCl_2$	verbrauchen	0,8 ccm	0,1	NaOH
10 „	„	+ 0,25 „	„	„	1,5 „	0,1	„
10 „	„	+ 0,5 „	„	„	1,8 „	0,1	„
10 „	„	+ 1,0 „	„	„	2,3 „	0,1	„

2. Blutserum (von einer Frau mit Coma diabeticum), gegen Lakmus alkalisch, gegen Phenolphthalein indifferent.

10 ccm	Serum	+ 0,0 ccm	$CaCl_2$	verbrauchen	0,8 ccm	0,1 n.	NaOH
10 „	„	+ 0,0 „	„	„	0,7 „	0,1 „	„
10 „	„	+ 0,25 „	„	„	1,2 „	0,1 „	„
10 „	„	+ 1,0 „	„	„	1,5 „	0,1 „	„

In beiden Lösungen wurde um so mehr Lauge verbraucht, je mehr $CaCl_2$ zugesetzt worden war; aber bei dem Exsudat in rascherer Zunahme als bei dem Serum. Versuche mit Eierklar und anderen organischen Flüssigkeiten bestätigten gleichfalls die Thatsache der Aciditätsvermehrung.

Diese zweifellose Thatsache kann, wie gesagt, zunächst durch eine Störung des Gleichgewichtes in den Flüssigkeiten gelöster Salze zu Stande kommen, nämlich aller derjenigen, an deren Dissociation das Wasser betheiligt ist, und die mit den Erdalkalien eine unlösliche Verbindung geben. Es kommen daher für den Organismus nicht nur, wie Pauli anzunehmen scheint, diejenigen Salze in Frage, deren Reaction durch die Hydrolyse selbst bedingt ist, sondern auch solche, deren Reaction von elektrolytischer Dissociation herrührt und bei denen die Wirkung der Hydrolyse nicht zur Geltung gelangt, wie bei den sauren Salzen mehrstufig dissociirender Säuren.

Wegen der für Mediciner gewöhnlich etwas schwierig zu übersehenden Verhältnisse sei es gestattet auf die Theorie dieser, an und für sich nicht unbekannten Erscheinungen an dieser Stelle etwas ausführlicher einzugehen. Den Biologen interessiren im Wesentlichen die Carbonate

1) Hofmeister's Beiträge. V. S. 41 ff.

und Phosphate, und auf diese beziehen sich daher besonders die folgenden Bemerkungen. Es ist aber zu bedenken, dass auch andere Salze an dem Vorgang betheiligt sein können. So zeigen z. B. Lösungen von Na_2SO_4 durch Hydrolyse eine beim Erwärmen stärker hervortretende alkalische Reaction gegen Phenolphthalein[1]).

Die theoretische Erklärung ist für die alkalisch reagirenden Carbonate und Phosphate (secundäres und tertiäres Salz) die gleiche. Bei beiden ist das Anion, als von einer schwachen Säure stammend, hydrolytisch gespalten. Im ersteren Falle geschieht dies nach der Gleichung $CO_3'' + H_2O \rightleftarrows HCO_3' + OH'$.

Die Hydrolyse der Alkaliphosphate ist begründet in der verschiedenen Dissociation der H·-Ionen der Phosphorsäure. Sie dissocirt nach dem Schema[2]):

$$1.\ H_3PO_4 \rightleftarrows H^{\cdot} + H_2PO_4'$$
$$2.\ H_2PO_4' \rightleftarrows H^{\cdot} + HPO_4''$$
$$3.\ HPO_4'' \rightleftarrows H. + PO_4'''$$

Das nach Gleichung 1 abgespaltene H·-Ion verhält sich wie das Ion einer mittelstarken Säure, das zweite wie das einer schwachen, das dritte ist in wässeriger Lösung kaum vorhanden. Die Dissociationstendenz des dritten und (in geringerem Maasse auch) die des zweiten H·-Ions ist kleiner als die des Wassers, und so kommt es, dass die Salze Na_3PO_4 und in geringerem Betrage auch Na_2HPO_4 in Lösungen hydrolytisch gespalten sind und alkalisch reagiren nach den Gleichungen:

$$PO_4''' + H_2O \rightleftarrows HPO_4'' + OH' \text{ und}$$
$$HPO_4'' + H_2O \rightleftarrows H_2PO_4' + OH'$$

Werden nun durch Zugabe von $CaCl_2$ die CO_3''-, bezw. PO_4'''-, bezw. HPO_4''-Ionen in die entsprechenden unlöslichen Calciumverbindungen übergeführt, also aus dem System entfernt, so müssen die dazugehörigen OH'-Ionen mit abnehmen, die H·-Ionen kommen mehr zur Wirkung, die Lösung wird also weniger alkalisch oder schliesslich sauer reagiren. Zum Zustandekommen dieser Reaction ist es durchaus nicht nöthig, dass sich das an sich unlösliche Calciumsalz als Bodenkörper abscheidet. Es kann in Lösung bleiben, wenn nämlich das Product der Ionen des Salzes (Concentrationsproduct) kleiner bleibt als das Löslichkeitsproduct.

Die saure Reaction des primären Alkaliphosphates ist bekanntlich in der Eigenschaft begründet, in wässeriger Lösung H·-Ionen abzuspalten (siehe Gleichung 2 obigen Schemas), während die aus der hydrolytischen Spaltung herrührenden OH'-Ionen nicht zur Geltung kommen. Durch die Zufügung von Erdalkalisalz werden letztere nun, wie oben gezeigt, noch weiter zurückgedrängt, das Uebergewicht der H·-Ionen erfährt also noch eine Steigerung.

Ein Unterschied herrscht jedoch zwischen Carbonaten und Phosphaten. Während in Carbonatlösungen im Allgemeinen allein das Salz $CaCO_3$ (nicht auch $CaH_2[CO_3]_2$) entstehen wird, wird sich in Phosphatlösungen ein Gleichgewicht zwischen mehreren der drei möglichen Calciumphosphate bilden. Dieses Gleichgewicht hängt ab von der Temperatur und vor Allem von der Anzahl H·-Ionen, die von vornherein in der Lösung vorhanden sind. Es ist dem Chemiker wohlbekannt, dass sich sowohl das lösliche Monocalciumphosphat ($CaH_4[PO_4]_2$), wie auch das unlösliche Diacalciumsalz ($Ca_2H_2[PO_4]_2$) mit Wasser zu sauer reagirenden Flüssigkeiten umsetzen[3]).

---

1) s. Böttger, Grundr. der qualitat. Analyse. 1902. S. 117.

2) s. Ostwald, Grundl. der anorg. Chemie. S. 372.

3) s. Ostwald, Grundl. anorg. Ch. S. 533. — A. Rindell, Untersuchungen über die Löslichkeit einiger Kalkphosphate. Diss. Helsingfors 1899.



Als Beispiele für die hier erörterten Vorgänge seien einige Titrationen aufgeführt.

		verbrauchen
1.	Na_2CO_3 in 1 proc. Lösung:	
	10 ccm der Lösung (2 Tropfen Phenolphthalein	9,5 ccm 0,1 n. H_2SO_4
	10 „ „ „ + 1 ccm 1,0 n. $CaCl_2$ (2 Tropfen Phenolphthalein) . . .	4,8 „ „
	Niederschlag!	
2.	NaH_2PO_4 (1 proc. Lösung):	
	10 ccm der Lösung (1 Tropfen Phenolphthalein) .	13,9 ccm 0,1 n. NaOH
	10 „ „ „ + 1 ccm 1,0 n. $CaCl_2$ (1 Tropfen Phenolphthalein) . . .	19,3 „ „
3.	Na_2CO_3 (1 pCt.) + Na_2 HPO_4 (1 pCt.):	
	10 ccm Na_2CO_3 + 5 ccm Na_2HPO_4 (2 Tropfen Phenolphthalein) . . .	1,8 ccm 0,1 n. H_2SO_4
	10 „ Na_2CO_3 + 5 ccm Na_2HPO_4 + 2 ccm 1,0 n. $CaCl_2$ (2 Tr. Phphth.)	4,4 „ „
	Niederschlag!	

Die Messung der H·-Ionenconcentration, die bei Eiweisslösungen dazu dienen sollte, festzustellen, ob unabhängig von Indicatoren und den zwischen Eiweiss und Alkali der Titrirlauge möglichen Reactionen eine Säuerung auftritt, wurde auch bei Salzlösungen angewandt, um einen Vergleich für den Grad der Veränderung zu bekommen. Die Methode war dieselbe, wie sie in der vorangehenden Arbeit benutzt wurde, wo auch die Verwendung der concentrirten KCl-Lösung motivirt ist. Gegen das lästige Schäumen der eiweisshaltigen Lösungen half noch am besten eine starke Erweiterung des Gasraumes über dem die Lösung enthaltenden Theile des Gefässes. Die Werthe für Eiweisslösungen können nicht dieselbe Genauigkeit beanspruchen, wie die für Salzlösungen, sind aber durch häufige Wiederholung derselben Messung als annähernd richtig gesichert.

Von Salzlösungen wurde nur die saure Phosphatlösung geprüft, in der durch das Calciumchlorid kein Niederschlag entsteht. Die anderen Salzlösungen müssen sich nach obigen Auseinandersetzungen analog verhalten.

Die NaH_2PO_4-Lösung war 0,4 mol.-normal (= 47,82 g im l).

1. Kette: H_2/NaH_2 PO_4 (0,4 n)/KCl conc./HCl (1,0 n)/H_2 = 0,193 Volt,
der Werth war in sehr zahlreichen Wiederholungen, auch mit Elektroden nach Löwenherz, stets derselbe.

2. Kette: H_2 | NaH_2 PO_4 (0,4 n) 10 ccm + H_2O 2 „ | KCl conc. | HCl (1,0) | H_2 = 0,193 Volt.
Eine Wirkung der Verdünnung allein war also nicht nachweisbar.

3. Kette: H_2 | NaH_2 PO_4 (0,4 n) 10 ccm + KCl (1,0 n) 2 „ | KCl conc. | HCl (1,0) | H_2 = 0,190 Volt.
Schwankung ± 2 Millivolt in 2 Versuchen. Also eine sehr geringe, möglicherweise in die Fehlergrenzen fallende Abnahme der elektromotorischen Kraft.

4. Kette: H_2	NaH_2PO_4 (0,4 n) 10 ccm $CaCl_2$ (1,0 n) 2 „	KCl conc.	HCl(1,0n)	H_2 = 0,182 (± 1 Millivolt)
5. Kette: H_2	NaH_2PO_4 (0,4 n) 10 ccm $BaCl_2$ (1,0 n) 2 „	KCl conc.	HCl(1,0n)	H_2 = 0,181 Volt.

Auch die beiden letzten Werthe waren, so oft auch die Ketten neu zusammengestellt wurden, constant. Diese Abnahme der elektromotorischen Kraft um 11—12 Millivolt entspricht einer Zunahme der H·-Ionen von 0,00037 g auf 0,00059 g im Liter der Phosphatlösung. Da die Lösung (ca.) 0,8 g dissociirbaren Wasserstoff im Liter enthielt, ist die Dissociation von 0,044 auf 0,074 pCt. gestiegen.

Zur Untersuchung, wie weit die Eiweisskörper selbst an der Reaction mit $CaCl_2$ betheiligt sind, dienten dialysirtes Ovalbumin und Ovoglobulin.

1. Albumin. Genuines Hühnereiweiss wurde durch mehrwöchige Dialyse salzarm gemacht. Die Lösung enthielt am Ende der Dialyse (nach Kjeldahl) 0,82 pCt. N = 5,1 pCt. Eiweiss, und reagirte gegen Lakmus fast neutral, gegen Phenolphthalein sauer.

a) 20 ccm Albuminlösung brauchten in 3 Versuchen:
0,2, 0,2 und 0,3 ccm 0,1 n Na OH bis zur Röthung;

b) 20 ccm Lösung + 1 ccm (1,0 n) $CaCl_2$ brauchten:
0,3 ccm 0,1 n. Na OH bis zur Röthung.

2. Globulin. Fällung von Hühnereiweiss mit Ammonsulfat zur Halbsättigung, lange Dialyse. Das reine Globulin wurde in neutraler 1 procentiger Kochsalzlösung gelöst. Auch die Lösung war neutral gegen Lakmus und Phenolphthalein.

Sowohl mit wie ohne 2 ccm der $CaCl_2$-Lösung genügten 1—2 Tropfen 0,1 n.NaOH, um eine deutliche Röthung durch Phenolphthalein hervorzubringen.

Mit der Albuminlösung wurden ferner Messungen mit Gasketten angestellt und folgende Ergebnisse gewonnen:

1. Die gegen Lakmus ganz schwach alkalische, gegen Phenolphthalein saure Lösung enthielt (annähernd!) $1{,}9 \times 10^{-7}$ H·-Ionen.

2. Mischung gleicher Theile Eiweisslösung und 0,4 normaler NaH_2PO_4-Lösung verminderte den H·-Ionengehalt der letzteren von rund $40{,}0 \times 10^{-5}$ auf 2×10^{-5}, infolge der Bindung der H·-Ionen an das Eiweissmolekül.

3. Wurden zu 20 ccm obiger Mischung (2) 5 ccm der 1,0 n $CaCl_2$-Lösung gesetzt, so wurde gefunden, einmal $40{,}0 \times 10^{-5}$, das andere Mal 20×10^{-5} H· (letzteres unsicherer). Das heisst mit Worten, das Gemisch verhielt sich ebenso oder fast ebenso in Bezug auf H·-Ionen, als ob nur die Phosphatlösung vorhanden gewesen wäre. Es hat also den Anschein, als ob das Eiweiss das ganze Calciumchlorid in Beschlag genommen hätte, so dass eine Reaction mit dem Phosphat ausblieb.

Die Verhältnisse sind aber nicht eindeutig, weil das Calciumsalz sowohl mit Eiweiss wie mit dem Phosphat reagirt haben kann, und dieses Resultat nur zufällig mit dem aus der Doppelreaction folgenden Gleichgewichtszustand übereinstimmte. Es musste also noch untersucht



werden, wie weit das Eiweiss selbst mit dem Calcium reagirte. — Zu diesem Ende wurde eine zweite Hühneralbuminlösung verwendet. Sie wurde zunächst nach 10tägigem Dialysiren untersucht (qualitativ noch Salze nachweisbar); Reaction gegen Phenolphthalein neutral, gegen Lakmus schwach alkalisch.

1. 20 ccm Lösung + 4,0 ccm 1 pCt. NaCl (2 Messungen)
π = 0,422 — 0,420 Volt = 0,47 — 0,51 × 10^{-7} H·
2. 25 ccm Lösung + 5 ccm 1,0 n $CaCl_2$ (3 Messungen)
π = 0,408 — 0,406 Volt = 0,8 — 0,89 × 10^{-7} H·.

Der Rest der Lösung wurde (unter Thymolzusatz) noch 4 Wochen länger dialysirt. Trotz des Antisepticums war ein ganz leichter (Fäulniss-) Geruch nicht ausgeblieben, und in Uebereinstimmung damit die Reaction gegen Phenolphthalein leicht alkalisch geworden. Die stark verdünnte Lösung enthielt (Kjeldahl) nur 0,20 pCt. N = 1,25 pCt. Eiweiss.

1. Kette: Eiweisslösung 15 ccm + 1,0 n KCl 5 cc. gegen 1,0 HCl

a)	(17°)	π = 0,473 Volt	=	6,9 × 10^{-9} H·
b)	(17°)	π = 0,458 „	=	13,0 × 10^{-9} H·
c)	(16°)	π > 0,463 „	<	9,8 × 10^{-9} H·[1])
d)	(16,5°)	π = 0,471 „	=	7,4 × 10^{-9} H·

2. Kette: Eiweisslösung 15 ccm + 1,0 n. $CaCl_2$ 5 ccm gegen 1,0 HCl

a)	(17°)	π = 0,434 Volt	=	33,0 × 10^{-9} H·
b)	(16°)	π = 0,435 „	=	30,0 × 10^{-9} H·
c)	(17,5°)	π = 0,428 „	=	55,0 × 10^{-9} H·.

Die Messungen sind stets an neuen Proben angestellt, und zwar abwechselnd solche der ersten und der zweiten Reihe, um über die Constanz keine Zweifel aufkommen zu lassen. — Sieht man von dem offenbar fehlerhaften Werth 1 b ab und berücksichtigt, dass wegen einer Störung in der Gaszuleitung 1 c abgebrochen werden musste, als die elektromotorische Kraft noch deutlich anstieg, so stimmen die Werthe für die Kleinheit der gemessenen Concentration recht gut überein. Der Vergleich der beiden Reihen ergiebt also eine Abnahme der elektromotorischen Kraft um etwa 38 Millivolt (wenn man nur 1 a und d und 2a und b berücksichtigt), die einer deutlichen Säuerung entspricht und zwar durch Reaction des $CaCl_2$ mit dem Eiweiss selbst. Denn eine quantitave Phosphatbestimmung nach Neumann, die mit der Eiweisslösung unternommen wurde, ergab einen so minimalen Phosphatgehalt, dass sich überhaupt kein Niederschlag mit Ammoniummolybdat erzielen liess.

Ueber den Einfluss der Concentration der reagierenden Stoffe auf das Resultat sind bisher keine endgültigen Versuche angestellt; es scheint aber, als ob auch in der Eiweisslösung die Zunahme der H·-Ionenconcentration mit dem $CaCl_2$-Gehalt etwas steigt.

Jedenfalls darf aber als entschieden gelten, dass $CaCl_2$, und wahrscheinlich überhaupt neutrale Erdalkalisalze, in den organischen Säften eine allerdings nur geringe Säuerung bewirken, die nicht nur durch die

1) Vor Beendigung abgebrochen.

vorhandenen Salze, sondern auch durch das Eiweiss selbst entsteht. Wie diese Wirkung der Salze auf das Eiweiss zu denken ist, ob als schwach hydrolytisch gespaltene Ca-Eiweissverbindung, oder als Adsorptionsvorgang nach Analogie der oben erwähnten Occlusion von Basen durch anorganische Colloide mit consecutiver Säuerung der Flüssigkeit, ist ohne schwierige Untersuchungen nicht zu sagen. In letzterem Sinne interessirt, dass auch eine schwach saure Mastixemulsion durch Zusatz neutraler $CaCl_2$-Lösung mehr Lauge zur Neutralisirung verbrauchte, als ohne den Zusatz. Die auffällige Thatsache, dass die Titration von Eiweisslösungen keine Einwirkung des $CaCl_2$ erkennen liess, während sie bei der Messung der H·-Ionen so deutlich hervortritt, könnte für beide Auffassungen herangezogen werden.

So gering die durch neutrale Erdalkalisalze bewirkte Zunahme an Wasserstoffionen auch ist, namentlich bei den in den Säften zu treffenden Mengen von Calciumsalzen, so entbehrt sie keineswegs des biologischen Interesses, da neuere Untersuchungen den Einfluss kleiner Mengen Wasserstoff (oder auch Hydroxyl) auf Zustandsänderungen der Colloide und auf niedere Organismen bewiesen haben[1]. Ausserdem ist zu beachten, dass die Concentration an Calciumsalzen wohl im Ganzen gering ist in den Säften und Geweben, dass aber locale Häufungen von Calcium infolge irgend eines Vorganges in den Zellen der Organe zu Wirkungen in dem hier erörterten Sinne führen können. Ich bin weit davon entfernt, irgend welche Hypothesen machen zu wollen, aber ich möchte zum Schlusse doch wenigstens hinweisen auf die bekannten Feststellungen von J. Loeb in Betreff der Wirkung verschiedener Ionen auf den Muskel und anderes.

1) Spiro, Hofm. Beitr. V, Pauli, l. c. u. Arbeiten von Loeb, Herbst u. A.



XXV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Ueber das Verhalten des Jodoforms im Thierkörper.[1])

Von

Cand. med. **Paul Mulzer.**

Ausscheidungsversuche.

Bei allen Versuchen, welche zur Ermittelung der Ausscheidungsverhältnisse von Jod nach Einführung von Jodoform in den thierischen Organismus dienen sollten, wurde folgendermaassen vorgegangen.

Als Versuchsthiere wurden Kaninchen verwendet, und das Jodoform in Emulsion mittels der Schlundsonde eingeführt. Das Thier wurde, nachdem es gewogen worden war, in einen Stoffwechselkäfig gesetzt. Der während 24 Stunden gelassene Urin wurde in einem untergestellten Glasgefäss aufgefangen, während die Fäces auf dem Roste des Käfigs zurückblieben. Da aber der sich hier ansammelnde Koth, sowie der Rost und die Ecken des Käfigs noch jodhaltigen Urin zurückhalten konnten, so mussten diese Stellen vor dem Wechseln des Glases mit Wasser gründlich abgespült, und das ablaufende Spülwasser mit der aufgefangenen Urinmenge vermengt worden.

Alle 24 Stunden wurde das Uringlas gewechselt und der Urin untersucht.

Zunächst wurde die Reaction des Urins geprüft. Dann wurde die tägliche Urinmenge genau gemessen und mit dem Spülurin und Wasser auf ein bestimmtes Volumen ergänzt. Hiervon wurden nun — mit Ausnahme der ersten Versuche — zwei gleich grosse Mengen untersucht, um in dem einen die Menge des anorganisch und in dem andern die des organisch ausgeschiedenen Jodes zu ermitteln. Die durch Titration gefundenen Werthe des Jodgehalts der aliquoten Theile wurden dann auf die Gesammtmenge berechnet.

Um nun zu ermitteln, wieviel und in welchen Verbindungen Jod anorganisch gebunden ausgeschieden worden war, wurde der zu untersuchende Urin in einem Kolben mit Schwefelkohlenstoff versetzt. Hierauf wurde Schwefelsäure (verdünnt) hinzugefügt und tüchtig umgeschüttelt. War Jod in Form von Jodaten im Urin vorhanden, so wurde es schon theilweise bei dieser Operation freigemacht. Wurde jedoch erst durch Zusatz von Natriumnitrit, der nach dieser Operation stets gemacht wurde, Jod frei, so stammte dies aus Alkalijodiden. Dieses Vorgehen ermöglichte

---

1) Von der medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin gekrönte Preisschrift. Die Einleitung, welche einen kürzeren Ueberblick über die Geschichte des Jodoforms gab, musste wegen Raummangels weggelassen werden; auch sind die Angaben der Methoden etc. in dieser Publication gegen die der Facultät vorgelegte Urschrift an einigen Stellen gekürzt worden.



es, die Form der anorganischen Jodausscheidung zu bestimmen. Blieb nämlich der Schwefelkohlenstoff auf Zusatz von Schwefelsäure allein ungefärbt, so war hiermit der sichere Beweis erbracht, dass in dem zu untersuchenden Urin kein Jodat enthalten war und alles bei Nitritzusatz gefundenen Jod aus Jodiden stammte. Trat schon bei der ersten Operation eine Färbung ein, so gestattete ihre Intensität, resp. ihre volumetrische Analyse, Schlüsse über das Verhältniss von Jodid zu Jodat zu ziehen.

Die zweite, genau gleichgrosse Urinmenge, wurde benutzt, um neben den anorganischen Jodverbindungen auch das organisch gebunden ausgeschiedene Jod zu finden. Zu diesem Zwecke wurde der Urin in einer Nickelschale, unter Zusatz von Natriumhydrat (oder Natriumcarbonat) stark alkalisch gemacht, eingedampft und mit Natrium- oder Kaliumnitrat geschmolzen. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze, die, wenn alle Kohle verbrannt war, völlig weiss aussah, in Wasser gelöst und wie der unveraschte Urin mit Schwefelkohlenstoff, Schwefelsäure und Nitrit behandelt. Hierbei wurde alles vorhandene Jod im Schwefelkohlenstoff gelöst und konnte durch Titration quantitativ bestimmt werden.

Ebenso wurden Fäces und verschiedene Organe der Versuchsthiere verascht, um ihren Jodgehalt zu ermitteln.

Zum Titriren des durch ein Faltenfilter abfiltrirten jodhaltigen Schwefelkohlenstoffes, der durch wiederholtes Auswaschen mit Wasser von allem Nitrit befreit worden war, benutzte ich $^1/_{10}$ proc. Normaljodlösung und $^1/_{10}$ proc. Normalthiosulfatlösung, die fertig bezogen, wiederholt aufeinander eingestellt worden waren.

I. Versuch.

Kaninchen, 1750 g, bekommt am 12. 1. 04, Mittags 12 Uhr, 1,0 g Jodof. pulv. als Emulsion per os eingeführt.

Temp. 38,9, Athmung 52, Herz 180 Schläge in der Minute, Reflexe normal.

Das Kaninchen starb in der Nacht vom 15.—16. 1., also nach 4 Tagen und es konnten die Begleiterscheinungen des Todes nicht beobachtet werden. Gewicht 1450 g, also ein Gewichtsverlust von 300 g.

Die Section ergab nichts Besonderes, nur die Leber war auffallend blass und schlaff; sie zeigte deutliche Acini (fettige Infiltrationsleber). Mikroskopisch liess sich viel Fett nachweisen, doch handelte es sich hier weniger um fettige Degeneration, als vielmehr um eine Fettinfiltration der Leber.

Die Gesammtmenge des durch den Urin ausgeschiedenen Jodes (anorganisch und organisch gebunden) betrug, den in der Blase gefundenen Urin mitgerechnet, 0,3962 g, und zwar wurde am ersten Tage das meiste Jod ausgeschieden. Wie sich die Jodausscheidung auf die übrigen Tage vertheilte, ist aus Tabelle I zu ersehen.

Auf das mit dem Jodoform eingeführte Jod berechnet, wurden im Ganzen 41,2 pCt. Jod ausgeschieden.

Der täglich entleerte Koth wurde gesammelt, verascht und auf seinen Jodgehalt geprüft. Derselbe war so gering, dass die täglich ausgeschiedene Jodmenge nicht titrirt werden konnte. Erst durch Zusammengiessen des jodhaltigen Schwefelkohlenstoffes aus der Asche der gesammten Kothmengen konnte die hierdurch ausgeschiedene Jodmenge auf 0,00381 g Jod bestimmt werden.

Von den Organen wurden verascht: Leber, von der etwa 50 pCt. verloren ging, Galle, Milz, Lunge, Gehirn und Nieren. Die Jodreaction war stets positiv und wurden in der Leber 0,00127 g Jod gefunden,

in den übrigen Organen nur Spuren, die zusammen den Werth von 0,00254 g Jod ergaben.

Tabelle zu Versuch I.
Eingeführt 1,0 g Jodoform = 0,967 g Jod.

Tage	Jodnachweis in	Gefundene Jodmenge (Asche)
12.—13. 1.	Urin des 1. Tages .	0,36449 g
13.—14. 1.	„ „ 2. „ .	0,00762 „
14.—15. 1.	„ „ 3. „ .	0,01778 „
15.—16. 1.	„ „ 4. „ .	0,00508 „
16. 1.	„ „ 5. „ .	0,00127 „
13.—16. 1.	(Blasenurin)	
16. 1.	Koth des 1.—5. Tages	0,00381 „
	Leber	0,00254 „
16. 1.	Milz	} 0,00254 „
16. 1.	Galle	
16. 1.	Nieren	
16. 1.	Lunge und Hirn . .	
	Wiedergefunden wurden also	0,40313 g Jod.

II. Versuch.

Kaninchen, 2200 g, bekommt 2,0 g Jodoformpulver als Emulsion per os eingeführt. Das Thier war in jeder Hinsicht normal befunden worden.

Nach 24 Stunden lag das Kaninchen matt in einer Ecke des Käfigs. Die Athmung war sehr angestrengt und starke Dyspnoe vorhanden. Herzschlag in der Minute 220, Athmung 48; die Temperatur im Anus gemessen war 35,3. Die Pupillen waren reactionslos, während der Cornealreflex noch vorhanden war. Der schon anfänglich vorhandene leichte Opisthotonus verstärkte sich allmählich, ebenso die Dyspnoe; ein leichtes Zittern der Extremitäten machte sich bemerkbar. Bald trat ein dauernder starker Opisthotonus ein und der Tremor ging auf den ganzen Körper über. Der Exitus erfolgte $1^1/_2$ Stunden später. Keine postmortale Temperaturerhöhung.

Tabelle zu Versuch II.
Eingeführt 2,0 g Jodoform = 1,934 Jod.

Jodnachweis in	Gewicht	In der Asche gefundene Jodmenge
Urin des 1. Tages	110 ccm	0,41254 g
„ „ 2. „ (Blasenurin)	ca. 10 ccm	0,01651 „
Koth des 1. Tages	1,5 g	minime Spuren
40 g flüssigen Darminhaltes .	40 „	0,01397 g
5 g festen Darminhaltes . . .	5 „	0,00254 „
Nieren	9,8 „	0,00127 „
Lunge	5,5 „	0,00127 „
Leber	40 „	0,01778 „
Galle	1 „	minime Spuren
Blut	35 „	0,00127 g
Muskel (glutaei)	50 „	weniger als 1 mg
Magen sammt Inhalt	65 „	0,61849 g
Wiedergefunden wurden		1,08564 g Jod
Gesammtausscheidung durch den Urin		0,42905 g „

Die Section war ohne Besonderheiten, nur die Leber zeigte wie im vorigen Versuch das Bild einer deutlichen Fettinfiltrationsleber. Der untere rechte Lungenlappen

schien hämorrhagisch. Im Magen fanden sich Spuren unveränderten Jodoforms, das sich durch den Geruch als solches kenntlich machte.

Es wurden ca. 110 ccm trüben, reichlich Sedimente enthaltenden Urins und ca. 3 g Koth entleert. Im ganzen wurde durch den Urin 0,42905 g Jod ausgeschieden, durch den Koth jedoch nur minimale Spuren.

Leber, Galle, Nieren, Milz, Lunge und Gehirn, sowie je eine Probe in oberen und unteren Darmabschnitten enthaltenen Kothes und Blut und Muskulatur wurden verascht.

Wie Tabelle II zeigt, fand sich überall, mit Ausnahme der Milz, Jod. Der Magen sammt Inhalt verascht ergab 0,61849 g Jod.

Auf die mit dem Jodoform von 2 g eingeführte Jodmenge berechnet, wurden also durch Harn und Faeces ausgeschieden **22,18** pCt. Jod.

III. Versuch.

Kaninchen, 2300 g, bekommt am 3. 2. 04, Mittags 1,0 g Jodoform pulv. als Emulsion per os. Thier starb nach 24 Stunden.

Der Gesammturin, des ersten Tages ca. 150 ccm, wurde mit destillirtem Wasser auf 500 ccm ergänzt und davon je 50 ccm unverascht und verascht auf ihren Jodgehalt geprüft. Reaction sauer. Da im unveraschten Urin schon auf Zusatz von Schwefelsäure eine schwach rosa Färbung des Schwefelkohlenstoffes auftrat, so waren auch Spuren Jodate im Urin vorhanden.

50 ccm dieses Urins enthielten 0,02032 g anorganisch gebundenes Jod, auf die Gesammtmenge berechnet also 0,2032 g Jod.

50 ccm desselben Urins enthielten verascht 0,02284 g Jod, somit 500 ccm 0,2284 g Jod, also ein Mehr von 0,0252 g Jod, das als organische Jodverbindung ausgeschieden worden war.

Auf die mit der Jodoformmenge von 1,0 g eingeführte Jodmenge berechnet, wurden also in 24 Stunden ausgeschieden **23,4** pCt. Jod.

IV. Versuch.

Zu derselben Zeit wurde ein Kaninchen von 2060 g Gewicht mit 1,0 g Jodof. pulv. in Emulsion gefüttert. Die vor der Fütterung vorgenommene Prüfung der Reflexe und der Sensibilität ergab durchaus normalen Befund. Athmung 68, Herz 200 in der Minute, Temperatur 39,6.

Auch dieses Thier starb in der folgenden Nacht, ohne weiter beobachtet werden zu können.

Ausgeschieden wurden 250 ccm Urin von neutraler Reaction, die mit Wasser auf 500 ccm ergänzt wurden.

In 50 ccm, die unverascht behandelt wurden, zeigten sich wieder Jodate, doch nur in geringen Spuren, während alles übrige anorganisch gebundene Jod erst auf Zusatz von Nitrit frei wurde, und zwar 0,01778 g, also auf die Gesammtmenge berechnet 0,1778 g anorganisch gebundenes Jod.

Die Verarbeitung der Schmelze von 50 ccm dieses Urins ergab 0,02159 g Jod, somit die Gesammtmenge von 500 ccm 0,2159 g. Die Differenz zwischen beiden Werthen, also 0,0381 g war in organischer Verbindung ausgeschieden worden.

Auf die eingeführte Jodoformmenge von 1,0 g berechnet, wurden ausgeschieden **22,5** pCt. Jod.

V. Versuch.

Kaninchen, 1900 g, bekommt am 5. 2. 04 0,5 g Jodoform. pulv. in üblicher Emulsion per os eingeführt. Das Thier hatte nur Hafer, am 3. Tage auch einige Kohlblätter als Futter erhalten.

Wie aus beigefügter Harntabelle ersichtlich ist, dauerte die Jodausscheidung im Harn 9 Tage, und zwar war das Jod sowohl anorganisch wie organisch gebunden ausgeschieden worden. Die Differenz zwischen den Gesammtmengen des anorganisch und organisch gebundenen Jodes war wechselnd, doch dauerte die Ausscheidung organisch gebundener Jodmengen länger, während schon nach 5—6 Tagen im unveraschten Urin mit unserer gewöhnlichen Methode keine Jodreaction erzielt worden war. Jod erschien im unveraschten Urin als Jodate und Jodide.

Ausgeschieden wurden im Ganzen im Harn 0,2708 g Jod, was auf die eingeführte Jodoformmenge berechnet **27,9** pCt. beträgt.

Tabelle zu Versuch V.
Eingeführt 0,5 g Jodoform = 0,484 g Jod.

Tage	Tägliche Urinmenge ccm	Reaction	Verdünnt auf ccm	Behandelt wurden ccm	Jod wird frei auf Zusatz von	Menge des ausgeschiedenen Jodes im unveraschten U.	Menge des ausgeschiedenen Jodes im veraschten U.	Gesammte ausgeschiedene Jodmenge anorganisch	Gesammte ausgeschiedene Jodmenge organisch
5.—6. 2.	200	sauer	500	50	Nitrit	0,02159 g	0,02540 g	0,2159 g	0,0381 g
6.—7. 2.	180	"	200	75	Nitrit	0,00127 "	0,00254 "	0,0033 "	0,0034 "
7.—8. 2.	200	schwach sauer	200	75	Nitrit	0,00254 "	0,00381 "	0,0067 "	0,0034 "
8.—9. 2.	100	alkalisch	500	50	Schwefelsäure (!)	0,00127 "	Asche verloren gegangen!	0,0127 "	—
9.—10. 2.	80	neutral	500	50	Nitrit	nicht titrirb. Spuren	nicht titrirb. Spuren	—	—
10.—11. 2.	90	"	500	50	Nitrit	minime Sp. (?)	Spuren	—	—
11.—12. 2.	100	schwach alkalisch	—	50	—	nihil!	"	—	—
12.—13. 2.	—	—	—	50	—	"	minime Spuren	—	—
13.—14. 2.	—	—	—	50	—	—	nur angedeutete React.	—	—
14.—15. 2.	—	—	—	50	—	—	kein Jod	—	—
15.—16. 2.	—	—	—	50	—	—	"	—	—
16.—17. 2.	—	—	—	50	—	—	"	—	—
17.—18. 2.	—	—	—	50	—	—	"	—	—
							Gesammtsumme	0,2386 g	0,0449 g

VI. Versuch.

Da die erste Ausscheidung von Jodaten mit der Ausscheidung eines alkalischen Urins im vorigen Versuche zusammenfiel, so sollte dieser Umstand in diesem und dem nächsten Versuche näher geprüft werden. Zu diesem Zwecke erhielt ein Kaninchen von 2310 g 0,5 g Jodof. pulv. = 0,084 g Jod, nachdem es schon 3 Tage vorher nur mit Hafer gefüttert worden war, per os eingeführt. Die Haferfütterung wurde, um stets einen saueren Urin zu erzielen, während der Dauer des ganzen Versuchs beibehalten.

Am zweiten Tage traten äusserst geringe Spuren von Jodaten auf, sonst waren nur Jodide im Harn ausgeschieden worden.

Im Ganzen wurden durch den Harn ausgeschieden 0,3267 g Jod, d. h. auf die durch das Jodoform eingeführte Jodmenge berechnet, 66 pCt. Jod.

Jod wurde ausgeschieden als Jodalkali 6 Tage, in organischer Verbindung 10 Tage lang.

Wie im vorigen Versuche war am ersten Tage nach der Fütterung das meiste Jod ausgeschieden worden.

Tabelle zu Versuch VI.

Eingeführt 0,5 g Jodoform = 0,484 g Jod.

Tage	Tägliche Urinmenge	Reaction	Verdünnt auf	Behandelt wurden	Jod wird frei auf Zusatz von	Menge d. ausgeschiedenen Jodes der aliquoten Theile im Urin		Gesammte ausgeschiedene Jodmenge	
	ccm		ccm	ccm		a) unverascht	b) verascht	anorganisch	organisch
16.—17. 2.	250	neutral	500	50	Nitrit	0,01542 g	0,02159 g	0,1524 g	0,0635 g
17.—18. 2.	120	schwach sauer	200	50	Spuren b. Schwefelsäure	0,01651 „	0,03676 „	0,0444 „	0,0537 „
18.—19. 2.	—	—	—	—	kein Urin	—	—	—	—
19.—20. 2.	280	neutral	500	50	Nitrit	nicht titrirb. Spuren	0,00127 g	—	0,0127 g
20.—21. 2.	200	sauer	200	50	„	minime Spuren	Spuren	—	—
21.—22. 2.	100	„	300	50	„	kaum angedeutete React.	minime Spuren	—	—
22.—23. 2.	80	neutral	—	50	—	kein Jod	minime Spuren	—	—
23.—24. 2.	90	—	—	50	—	—	Spuren	—	—
24.—25. 2.	100	—	—	50	—	—	minime Spuren	—	—
25.—26. 2.	80	—	—	50	—	—	kein Jod	—	—
26.—27. 2.	80	—	—	50	—	—	„	—	—
						Gesammtsumme		0,1968 g	0,1299 g

VII. Versuch.

Zu gleicher Zeit mit dem vorigen Versuche erhielt ein kräftiger Kaninchenbock, 2600 g, 0,5 g Jodoform in Emulsion eingeführt. Hier wurde jedoch nur Kohl und Kleie gefüttert, um einen möglichst alkalischen oder neutralen Urin zu erzielen. Auch dieses Thier bekam, wie alle übrigen Versuchsthiere, niemals Wasser zu saufen.

Nach folgender Tabelle wurden im ganzen durch den Urin ausgeschieden 0,2921 g Jod, also auf das eingeführte Jodoform bezogen 60 pCt.

Die Jodausscheidung dauerte 7 Tage; schon vom 4. Tage ab aber konnte kein anorganisches Jod, das sowohl als Jodate wie als Jodide ausgeschieden worden war, im unveraschten Urin mehr nachgewiesen werden.

Vom 4. Tage ab konnte in dem behandelten aliquoten Theil der täglichen Urinmenge das ausgeschiedene Jod nicht mehr titrirt werden, auf die Gesammtmenge berechnet betrug sie schätzungsweise 0,00381 g am 4., und 0,00127 g am 5. Tage.

Tabelle zu Versuch VII.
Eingeführt 0,5 g Jodoform.

	Tage	Tägliche Urinmenge ccm	Spülung ergänzt auf ccm	Reaktion	Behand. wurden	Jod wird im unveraschten Urin frei auf Zusatz von	Jodmenge unverascht	Jodmenge in der Asche	Gesammtmenge a) im unveraschten	Gesammtmenge b) Im veraschten Urin
Jodreact. positiv!	1. 16.—17. II.	200	600	schwach alkalisch	100	Nitrit (Kalium)	0,03048 g	0,04445 g	0,18288 g	0,26670 g
	2. 17.—18. II.	250	500	schwach alkalisch	100	—	—	0,00381 g	—	0,01905 g
	3. 18.—19. II.	180	500	alkalisch	100	Schwache Färbung schon bei H_2SO_4	minimale nicht titrierbare Spuren	0,00127 g	—	0,00635 g
	4. 19.—20. II.	150	500	neutral	100	Nitrit	—	nicht titrierbare Spuren	—	Spuren
	5. 20.—21. II.	80	700	neutral	200 u. 100 a.	Nitrit	—	nicht titrierbare Spuren	—	Spuren
	6. 21.—22. II.	100	200	schwach alkalisch	50	Nitrit	—	minime Spuren	—	Spuren
	7. 22.—23. II.	80	100	alkalisch	50	Nitrit	—	minime Spuren	—	minime Spuren
	8. 23.—24. II.	90	—	neutral	70	Nitrit	—	keine Reaktion	—	—
	9. 24.—25. II.	100	—	schwach alkalisch	100	—	—	—	—	—
	10. 25.—26. II.	70	—	neutral	70	—	—	—	—	—
									Gesammtmenge des ausgeschiedenen Jodes	0,2921 g

Anm. Urin stets frei von Albumen und Saccharum.

In diesem besonders, wie auch in den vorher gehenden Versuchen macht sich die verstärkte Diurese während der ersten 3 Tage nach der Fütterung mit Jodoform bemerkbar. Durch wiederholte Messungen war die tägliche Urinmenge eines Kaninchens (normal) auf 80—100 ccm Urin festgestellt worden. Da in den ersten 4 Tagen fast das Dreifache ausgeschieden wurde, so kann dies weder auf Rechnung der mit der Emulsion eingeführten Wassermenge von etwa 30 ccm, noch auf die wasserreiche Kohlkost zurückgeführt werden, denn diese wurde während der ganzen Dauer des Versuches beibehalten, während sich die tägliche Urinmenge nach dem vierten Tage nicht mehr über 100 ccm erhob.

Am 26. 2., nachdem also die Jodausscheidung durch den Harn schon 3 Tage definitiv beendet war, wurde das Thier in einen neuen, peinlich gesäuberten Käfig gebracht und die tägliche Kothmenge gesammelt und verascht. Auf diese Weise liessen sich in den Fäces noch 3 Tage lang, wenn auch nur höchst minimale Spuren von Jod nachweisen. Die Jodausscheidung durch die Fäces dauerte also 6 Tage länger als die durch den Urin. Definitiv beendet war die Jodausscheidung am 1. März, ihre Dauer betrug also 14 Tage.

Der im alten Käfig zurückgebliebene Gesammtkoth, vom ersten Tage der Fütterung an, wurde vollständig entfernt, in einer vorher tarirten Schale mit Wasser zu einem Brei von 450 g gut verrührt und zweimal 24 Stunden stehen gelassen. Von

dieser Menge wurden dann 100 ccm verascht und konnten darin nur minimale Spuren von Jod gefunden werden.

Rechnen wir nun den trotz sorgfältigsten Verfahrens sich ergebenden Verlust von Jod auf 20 pCt., was gewiss übertrieben ist, so fehlen doch noch 20 pCt. Jod, um alles mit der Jodoformmenge von 0,5 g eingeführte Jod wieder zu erhalten. Diese fehlende Jodmenge konnte im Blute oder irgendwo im Körper des Thieres deponirt sein, deshalb wurde das Thier am 3. März, also 17 Tage nach Beendigung der Jodausscheidung durch die Excremente gewogen, es ergab sich ein Gewicht von 1800 g, also ein Gewichtsverlust von 800 g, obwohl das Thier stets viel gefressen hatte, und dann getödtet, indem ihm die Halsschlagader durchschnitten wurde. Hierbei wurden 50 ccm Blut aufgefangen. Diese wurden verascht, und war die Jodreaction hier nur eben angedeutet.

Die Section war ohne Besonderheiten und ergab weder die makroskopische noch die mikroskopische Untersuchung der Organe einen pathologischen Befund.

Hierauf wurde das ganze Thier der quantitativen Analyse unterzogen. Zuerst wurde dem Thiere vom Rücken eine Handvoll Haare abgeschnitten und verascht. Die Jodreaction war deutlich positiv. Um den Jodgehalt der Haare möglichst quantitativ zu bestimmen, wurden aus der Nackengegend — diese Stelle konnte beim Niederlegen des Thieres unmöglich mit dem eventuell am Boden zurückgebliebenen jodhaltigen Urin in Berührung kommen, worauf man dann den Jodgehalt hätte zurückführen können — 1 g Haare abgeschnitten und verascht. Auch hier wieder, wenn auch nur schwache, quantitativ nicht bestimmbare Jodmenge.

Dann wurde die von den Haaren völlig entblösste Haut, ca. 1 qdm, verascht. — Es zeigte sich deutliche Jodreaction. Von jedem der vorher gewogenen Organe wurde nun ein aliquoter Theil verascht und es ergab der gesammte Darmtractus, Nieren und Leber äusserst schwache Jodreaction. Magen, Herz, Lunge, Galle, Milz, Gehirn, Rückenmark, Knochenmark, Glaskörper und Linse keine Reaction.

Hierauf wurde sämmtliche Muskulatur von den Knochen so sorgfältig als möglich abpräparirt und durch die Fleischhackmaschine getrieben. 50 g von der tüchtig durch einander gerührten Menge ergaben verascht minime Jodspuren. 40 g der Knochen ergaben keine Reaction.

Wie nun aus Tabelle VII ersichtlich ist, wurde bei diesem Verfahren nur so minimal wenig Jod wiedergefunden, dass es, selbst auf die Gesammtmenge berechnet, höchstens 1 cg Jod, aber keineswegs 20 pCt. beträgt.

Nun finden sich in der Literatur öfter Angaben, dass Jod, ja selbst Jodoform als solches in der Exspirationsluft enthalten sei, und möchte ich hier anführen, dass Righini (Das Jodoform, eine Monographie mit Rücksicht auf Chemie, Physiologie und Pharmazie, sowie Therapie von Dr. Righini. Aus dem Italienischen übertragen von Dr. E. Janssens. Journ. de Bruxelles 1862, XXXV, 1863, XXXVI) fand, dass die Athemluft der mit Jodoform innerlich behandelten Thiere jodhaltig sei. Auch im Selbstversuche fand er dasselbe. Er leitete nämlich, nachdem er 2 Stunden vorher 1 g Jodoform in Eiweisslösung eingenommen hatte,

Tabelle zu Versuch VII.
Lebendgewicht 1800 g.

Organe	Gesammtmenge in g	Geprüft wurden	Reaction	Auf die Gesammtmenge geschätzte Jodmenge
Haare	ca. 10	1 g	schwache R.	ca. 2 mg
Haut ohne Haare . . .	200	10 g	schwache R.	ca. 3 mg
Ohren, Schnauze, Pfoten .	200	—	—	—
Harn in der Blase . . .	25	alles	keine R.	—
Blut	100	50 g	minime Sp.	—
Magen	82	alles	keine R.	—
Darm mit Inhalt	340	alles	schwache R.	ca. 2 mg
Nieren	12	alles	minime Sp.	—
Nebennieren	0,5	alles	keine R.	—
Milz	1	alles	keine R.	—
Lunge	12	alles	keine R	—
Leber	56	alles	schwache R.	—
Herz	10	alles	keine R.	—
Gehirn	25	alles	keine R.	—
Rückenmark	ca. 20	alles	keine R.	—
Knochenmark	ca. 5	alles	keine R.	—
Knochen	260	50 g	keine R.	—
Muskeln	320	50 g	schwache Sp.	ca. 3 mg
Galle	2	alles	keine R.	—
Glaskörper und Linse . .	10	alles	keine R.	—
Gesammtgewicht	1695,5			

seinen Athem in eine Lösung von essigsaurem Bleioxyd, wobei sich dann unlösliches gelbes Jodblei ausschied. Auch mit anderen Reagentien wiederholte er diesen Versuch, z. B. salpetersaurer Silberoxydlösung, Kalilösung etc. und vermochte stets Jod in der Exspirationsluft nachzuweisen. Rummow (Compt. rendus 1883, XCVI, No. 16, S. 1162 ff.) giebt an, dass Jodoform als solches in der Exspirationsluft enthalten sei, leider ohne jede Angabe der Methode, wodurch er zu diesem Resultat gekommen ist.

Um nun festzustellen, ob wirklich Jodoform oder Jod in der Exspirationsluft enthalten sind und ob eventuell die fehlenden 20 pCt. hierdurch ausgeschieden werden können, machte ich folgenden Versuch:

VIII. Versuch.

Ich construirte mir zunächst einen Apparat zur Analyse der Exspirationsluft. Hierauf bekam ein mittelgrosses Kaninchen 3,0 g Jodoform. pulv. als Emulsion per os eingeführt. Vorher war dasselbe tracheotomirt worden und in die Trachea eine Kanüle eingebunden worden, die einen Hahn trug, der es ermöglichte, durch verschiedene Stellen die exspirirte Luft per vias naturales entströmen zu lassen, oder durch das an dem die Kanüle tragenden Schlauche angebrachte T-Rohr in den Apparat zu leiten. Müller'sche Ventile führten dann die Exspirationsluft durch eine im Verbrennungsofen liegende Röhre, die mit glühendem Natriumcarbonat gefüllt war, das alles Jod binden musste.

Um etwaige noch entweichende jodhaltige Dämpfe aufzufangen, wurde am Ende der im Ofen ruhenden Röhre eine gebogene Glasröhre angebracht, die in ein mit gelöstem Natriumcarbonat gefülltes Kölbchen tauchte.

Wäre nun Jodoform als solches ausgeschieden worden, so wäre es während der langen Dauer des Versuches — das Thier lag mit einer

zur Erholung nöthigen Pause von 1 Stunde 5 Stunden am Apparat — im Wasser der beiden Müller'schen Ventile aufgefangen worden und wäre als solches schon durch den Geruch erkannt worden. Dies war nicht der Fall. Nach Beendigung des Versuches wurde das Ventilwasser mit Natriumhydrat verascht, die übliche Jodanalyse vorgenommen und keine Spur von Jodreaction wahrgenommen. Ebenso wurde der ganze Inhalt der Röhre und des Endkölbchens analysirt und nirgends auch nur eine Spur von Jodreaction erhalten.

Aus diesen Versuchen geht mit Bestimmtheit hervor, dass weder Jodoform noch Jod bei Jodoform-Einführung in den thierischen Organismus in der Exspirationsluft enthalten ist.

Wo die fehlenden 20 pCt. Jod hingekommen sind, vermochte ich auch auf diese Weise nicht zu erklären. Es wäre nun möglich, dass etwa während des Eindampfens und Veraschens Jod in Form flüchtiger Dämpfe wegginge und der Fehler in der Methode läge. Jedoch weder durch Ausäthern noch durch Destilliren des sauren oder alkalischen Urins konnte das Vorhandensein flüchtiger oder in Aether löslicher Jodverbindungen nachgewiesen werden. Damit ist übrigens auch bewiesen, dass kein Jodoform als solches im Harn ausgeschieden wird.

Aus der Literatur möchte ich nur die Resultate zweier Arbeiten, die sich hauptsächlich mit den Ausscheidungsverhältnissen von Jod nach Jodoformapplication befassen, erwähnen, da auch aus diesen hervorgeht, dass nur ein Theil der eingeführten Jodmenge durch den Urin ausgeschieden wird. Keiner der beiden Autoren beschäftigt sich damit, die Frage, wo denn das übrige Jod hingekommen ist, zu beantworten.

Falkson, „Gefahren, Schattenseiten und Vorzüge der Jodoformbehandlung" (Langenbeck's Archiv, Bd. 28, 1883) fand mittelst der Kersting'schen Methode den quantitativen Jodgehalt des Urins durch Fällung des Jodes mit Palladiumchlorür zu bestimmen, bei einigen Versuchen folgendes:

I.

Kaninchenbock von 1570 g Gewicht bekommt in die Bauchhöhle 5 g Jodoform geschüttet. Das Thier starb am 47. Tage nach der Application. Ein ca. $1/2$ g Jodoform umfassendes Klümpchen fand sich bei der Section noch vor, jedoch völlig in das grosse Netz eingekapselt.

Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Jodes war äusserst gering am ersten Tage, nahm aber allmählich zu, um dann in Folge der Einkapselung des einverleibten Jodoforms wieder erheblich zu sinken, so dass die Menge des ausgeschiedenen Jodes vom 25. Tag ab nicht mehr festgestellt werden konnte. Während der ersten 25 Tage wurden **0,6035702** g Jod wiedergefunden.

II.

Kaninchen, 2670 g, bekommt 15 g Jodoform in die Bauchhöhle geschüttet. Es starb 17 Tage nach der Operation. Im Ganzen wurden während dieser Zeit **1,301** g Jod ausgeschieden.

Die anderen noch mitgetheilten Fälle kann ich übergehen, da alle Thiere das Jodoform in die Bauchhöhle eingeschüttet und nicht per os applicirt erhielten.

Zeller, „Versuche über Resorption des Jodoforms" (Langenbeck's Archiv, Bd. 28, 1883) dagegen führt einige Versuche an, bei denen die Thiere Jodoform ebenfalls per os bekamen.

I.

Hund bekommt 3,0 g Jodoform. Jodausscheidung erst 22 Stunden (!) später begonnen. Am 6. Tage waren nur noch Spuren im Harn, am 7. Tage war derselbe jodfrei. Gesammtmenge des ausgeschiedenen Jodes **1,856** g Jod.

Am 5. Tage enthielten die Fäces eine kleine Menge unverändertes Jodoform, das als solches sofort wieder erkannt werden konnte.

II.

Ein grosser Jaghund bekommt 12 g Jodoform in den Magen. Der Hund bleibt am Leben. Die Jodausscheidung dauert bis zum 10. Tage. Gefunden wurden im Ganzen **2,363** g Jod.

III.

Hund bekommt 25,0 g Jodof. pulv. per os. Auch diese Menge übersteht (!) das Thier, ja sie ruft nicht die geringsten Erscheinungen hervor (!). Die Ausscheidung war nach 8 Tagen vollendet. Gefunden wurden im Harn **3,56** g Jod.

Um die am 1. Tage, d. h. innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Fütterung ausgeschiedene Jodmenge im Harn zu bestimmen, wurde noch folgender Versuch angeschlossen:

IX. Versuch.

Kaninchen, 2480 g, bekommt 2,0 g Jodof. pulv. als Emulsion Nachmittags um 4 Uhr per os eingeführt.

Nach 24 Stunden machte das Thier einen recht matten Eindruck, es frass nicht und rührte sich nicht von der Stelle. Ungefähr 200 ccm Urin waren während dieser Zeit entleert worden, welche insgesammt 0,09025 g anorganisch-gebunden ausgeschiedenes Jod und 0,20235 g Jod in der Asche enthielten.

Nach 20 weiteren Stunden lag das Thier in der Agonie. Die Temperatur war auf 35,5 gesunken, Herzschläge zählte ich 120 in der Minute. Die Athmung war sehr mühsam und langsam, 20 in der Minute. Schwere Dyspnoe, ausgeprägter Opisthotonus. Perpetuelles Zittern der Extremitäten, später des ganzen Körpers. Haut- und Pupillarreflexe völlig erloschen, Cornealreflex noch schwach vorhanden. Der Tod erfolgte ohne besondere Erscheinungen.

Die Section ergab Folgendes: Der Magen zeigte aussen blauschwarze, mit weisslichem Rande umgebene Flecken an der Vorderseite der grossen Curvatur. Die Gefässe waren stark gefüllt. Der Mageninhalt war von schleimigem Belag überzogen, er enthielt reichlich unzersetztes Jodoform. Die blauschwarzen Flecke erwiesen sich als multiple Blutungen. Der Darmtractus ergab nichts Besonderes. Niere war hyperämisch, die Leber blassgrau mit deutlichen Acini und schlaff, die Gallenblase sowie die Nebennieren stark vergrössert. Ueberall ungeronnenes Blut. Uebrige Organe ohne Besonderheiten.

Die mikroskopische Untersuchung ergab: sehr fettreiche Leber, fettige Degeneration des Herzmuskels und der Nieren.

Um nun eventuelle Unterschiede in den Ausscheidungsverhältnissen bei der Fütterung mit Jodkali zu ermitteln, stellte ich folgenden Versuch an:

X. Versuch.

Kaninchen, 1500 g, bekommt am 17. 3. 04 eine 0,5 g Jodoform entsprechende Menge von 0,66 g Kal. jodat. per os in ca. 30 ccm Wasser gelöst eingeführt.

Es ergab sich folgende Tabelle bezüglich der Jodausscheidung durch den Harn:

Tabelle zu Versuch X.

Tage	Tägliche Urinmenge ccm	Ergänzt auf ccm	Behandelt wurden ccm	Reaction	Jod wird frei auf Zusatz von	Jodmenge im unveraschten Urin	Jodmenge im veraschten Urin	Gesammtmenge des Jodes im unveraschten Urin g	Gesammtmenge des Jodes im veraschten Urin g
17.—18. 3.	100	700	100	alkal.	Schwefelsäure u. Nitrit	0,04445 g	verloren	0,31115	—
18.—19. 3.	80	300	100	„	nur Nitrit	Spuren	0,00835 g	ca. 0,00381	0,02505
19.—20. 3. } 20.—21. 3. }	120	200	100	neutral	Nitrit	minime Spuren	nicht titrirbare Spuren	—	ca. 0.00127
21.—22. 3.	100	500	100	alkal.	—	—	Spuren	—	—
22.—23. 3.		—	—	—	—	—	—	—	—
23.—24. 3. } 24.—25. 3. }	250	— —	— —	100 50	— —	— —	Spuren minime Spuren	— —	— —
25.—26. 3.	—	—	—	50	—	—	minime Spuren	—	—
26.—27. 3. } 27.—28. 3. }	— —	— —	— —	50 50	— —	— —	nur angedeutete Jodreact.	— —	— —
29.—31. 3.	—	—	—	—	—	—	kein Jod	—	—

Leider ging die Asche des 1. Tagesurins verloren und musste deshalb noch ein Controllversuch mit Jodkali gemacht werden. Jedenfalls aber ergab sich keine vermehrte Diurese, auch dauerte die Jodausscheidung etwas länger als bei Jodoformgaben. Beendet war sie erst nach 12 Tagen. Gewichtsverlust war nicht zu constatiren.

XI. Versuch.

Kaninchen, 2900 g, bekommt 0,6 g Jodkali per os eingeführt.

Am ersten Tage wurde kein Urin gelassen, erst am zweiten Tage nach der Fütterung konnten 260 ccm Urin erhalten werden. Diese enthielten unverascht 0,26924 g und in der Asche 0,32512 g Jod.

Der Urin des dritten Tages enthielt nur Spuren anorganisch gebundenen Jodes, die Asche nur 0,01016 g Jod.

Vom vierten Tag ab gab die Asche des Urins nur minimale Reaction, welche bis zum 7. April anhielt. Erst von da ab, also nach 9 Tagen, war die Jodausscheidung beendet.

An diesem Tage wurde das Thier gewogen und ergab ein Gewicht von 2800 g, mithin war nur eine geringe Abmagerung von 100 g zu constatiren.

XII. Versuch.

Kaninchen, 2000 g, erhielt am 19. 2. 0,5 g Jodoform in Emulsion per os eingeführt. Dieses Thier sollte chronisch mit kleineren Mengen Jodoform vergiftet werden, um hierbei die Ausscheidungsverhältnisse studiren zu können. Deshalb erhielt es nach 4 Tagen wieder 0,3 g Jodoform, und dies wurde alle 4—5 Tage wiederholt.

Die während der einzelnen Tage ausgeschiedenen Jodmengen zeigt die folgende Tabelle.

Das Thier zeigte am 1. Tage nach der Steigerung der gewohnten Dosis von 0,3 auf 0,5 Störungen des Wohlbefindens und frass nicht, im Urin waren zum ersten Male Spuren von Eiweiss. Doch erholte es sich

Tabelle zu Versuch XII.

Tage	Reinurin ccm	Ergänzt auf ccm	Behandelt wurden ccm	Jod wurde ausgeschieden in anorgan. Bindung	Jodmenge im unveraschten Urin g	Jodmenge im veraschten Urin g	Gesammtjodmenge im unveraschten Urin g	Gesammtjodmenge im veraschten Urin g	Eingeführte Jodoformmenge Bemerkung
19.—20. 2.	150	200	50	wenig als Jodate, haupts. Jodide	0,00254	0,01016	0,00762	0,04064	0,5 g Jodof. Gewicht 2000 g.
20.—21. 2.	200	300	100	Jodate u. Jodide	0,01905	0,04064	0,05715	0,12192	
21.—22. 2.	200	300	100	nur Jodide	0,00254	0,01651	0,00762	0,05553	
22.—23. 2.	100	200	100	nur Jodide	minime Spuren	0,00127	—	0,00254	
								0,22063	
23.—24. 2.	200	300	100	Jodate u. Jodide	0,02032	0,02794	0,06096	0,08382	+ 0,3 g Jodof. Thier wohl.
24.—25. 2.	250	500	100 *	nur Jodide	0,01524	0,02159	0,07620	0,10795	
25.—26. 2.	200	600	200 u. 100 v.	nur Jodide	0,00635	0,00889	0,01905	0,05334	
26.—27. 2.	80	800	200 u. 100 v.	—	kein Jod	nicht titrirbare Spuren	—	0,00127	
								0,24638	
27.—28. 2.	210	700	200 u. 100 v.	Jodate u. Jodide	0,02794	0,01397	0,09779	0,09779	+ 0,3 g Jodof. Gewicht 1885,5 g.
28.—29. 2.	240	500	200 u. 100 v.	nur Jodide	0,00635	0,00635	0,01635	0,03175	
29.—1. 3.	180	500	100 u. 50 v.	nur Jodide	nicht titrirbare Spuren	0,00127	ca. 0,00254	0,01270	
1.—2. 3.	80	400	100	—	kein Jod	nicht titrirbare Spuren	—	0,00127	
								0,14451	
1.—2. 3.	180	500	100	Jodate u. Jodide	0,00889	0,01778	0,04445	0,09990	+ 0,3 g Jodof. Allgemeinbefinden gut.
2.—3. 3.	250	400	100	Jodate u. Jodide	0,00381	0,01651	0,01524	0,06604	
3.—4. 3.	200	300	100	nur Jodide	minime Spuren	0,00508	—	0,01524	
4.—6. 3. 6.—7. 3.	160	500	100	—	kein Jod	nicht titrirbare Spuren	—	ca. 0,00254	
								0,18372	
7.—8. 3.	200	300	100	nur Jodide	0,01302	0,05080	0,03906	0,15240	+ 0,3 g Jodof. Allgemeinbefinden gut.
8.—9. 3.	250	500	100	Jodate u. Jodide	0,00635	0,00889	0,03175	0,04445	
9.—10. 3.	230	500	100	nur Jodide	Spuren	0,00381	ca. 0,00127	0,01905	
10.—12. 3.	120	500	100	—	kein Jod	minime Spuren	—	—	
								0,21590	
12.—13. 3.	250	500	100	Jodate u. Jodide	0,02159	0,02921	0,10795	0,14605	+ 0,3 g Jodof. Allgemeinbefinden gut.
13.—14. 3.	230	500	100	nur Jodide	ca. 0,00127	0,00254	0,00635	0,01270	
14.—15. 3.	200	500	100	nur Jodide	minime Spuren	0,00127	—	0,00635	
15.—16. 3.	100	600	100	—	—	nicht titrirbare Spuren	—	ca. 0,00381	
								0,16891	

* u. = unverascht behandelt, v. = wurden verascht.

Tage	Reinurin ccm	Ergänzt auf ccm	Behandelt wurden ccm	Jod wurde ausgeschieden in anorgan. Bindung	Jodmenge im unveraschten Urin g	Jodmenge im veraschten Urin g	Gesammtjodmenge im unveraschten Urin g	Gesammtjodmenge im veraschten Urin g	Eingeführte Jodoformmenge Bemerkung
16.—17. 3.	350	800	100	Jodate u. Jodide	0.01524	0,01778	0,12192	0,14224	+ 0,3 g Jodof.
17.—18. 3.	580	800	100	—	kein Jod	0,00127	—	0,01016	Thier frass am 16. u. 17. nicht,
18.—19. 3.	80	300	100	—	kein Jod	Spuren	—	ca. 0,00254	sonst alles
19.—21. 3.	80	300	100	—	kein Jod	minime Spuren	—	—	normal.
								0,15494	
21.—22. 3.	250	600	100	Jodate u. Jodide	0,01397	0,01778	0,08382	0,10668	+ 0,3 g Jodof.
22.—23. 3.	225	600	100	nur Jodide	minime Spuren	0,00254	—	0,01524	Gewicht 1800 g,
23.—24. 3.	370	700	100	—	kein Jod	0,00127	—	0,00889	Allgemein-
24.—26. 3.	180	400	100	—	kein Jod	minime Spuren	—	—	befinden gut.
								0,13081	
26.—27. 3. 27.—28. 3.	450	600	100	Jodate u. Jodide	0,00508	0,02540	0,03048	0,15240	+ 0,3 g Jodof.
28.—29. 3.	120	300	100	nur Jodide	nicht titrirbare Spuren	0,00254	—	0,00462	Allgemein-
29.—30. 3.	70	200	100	—	kein Jod	0,00127	—	0,00254	befinden gut.
								0,15956	
30.—31. 3.	200	300	100	Jodate u. Jodide	0,04064	0,04826	0,12192	0,14478	+ 0,3 g Jodof.
31.—1. 4.	250	500	100	nur Jodide	Spuren	0,00381	0,00254	0,01905	im Urin des 30.—31. Al-
1.—2. 4.	80	300	100	nur Jodide	minime Spuren	Spuren	—	ca. 0,00127	bumspuren,
2.-3., 3.-4. 4.—5. 4.	200	300	100	—	kein Jod	minime Spuren	—	—	an diesem Tage frass das Thier nicht.
								0,16510	
5.—6. 4.	210	700	100	Jodate u. Jodide	0,01524	0,02794	0,10668	0,19568	+ 0,3 g Jodof.
6.—7. 4.	250	500	100	nur Jodide	Spuren	verloren!	ca. 0,00254	÷	kein Album.,
7.—8. 4.	150	400	100	nur Jodide	minime Spuren	0,00635	—	0,02540	Allgemein-
8.—9. 4.	80	300	100	—	kein Jod	minime Spuren	—	—	befinden gut.
								÷	
9.—10. 4.	122	1000	100	Jodate u. Jodide	0,01905	verloren!	0,1905	—	+ 0,5 g Jodof.
10.—11. 4.	240	500	100	nur Jodide	verloren!	—	—	—	am 10. 4. Al-
11.—12. 4.	200	500	100	nur Jodide	Spuren	—	ca 0,00254	—	bum. im Urin, Th. sehr matt.
12.—13. 4.	80	80	40	—	kein Jod	Spuren	—	—	
14.—15. 4.	90	—	90	—	kein Jod	Spuren	—	—	
15.—16. 4.	150	500	100	Jodate u. Jodide	0,02286	0,03048	0,11480	0,15240	0,5 g Jodof.
16.—17. 4.	200	500	100	Jodide	Spuren	0.01016	ca. 3 mg	0,05080	Thier matt,
17.—18. 4.	250	500	100	Jodide	minime Spuren	nicht titrirbare Spuren	—	—	doch erholt sich wieder.
18.—19. 4.	250	500	100	Jodate u. Jodide	0,01905	0,01905	0,09525	0,09525	0,5 g Jodof.
19.—20. 4.	—	—	—	—	—	—	—	—	†

bald wieder. Als zum zweiten Male 0,5 g Jodoform eingeführt wurde, machten sich dieselben Erscheinungen geltend, nur in etwas verstärktem Maasse. Doch wurde kein Albumen im Urin mehr entdeckt.

Am 18. 4. 04 wurden zum dritten Male 0,5 g Jodoform per os um Mittag eingeführt und am 19. 4. 04 konnte Folgendes constatirt werden:

19. 4., 8 Uhr Morgens: Das Thier lag, den Kopf in die Brust gebohrt, schwer und mühsam athmend im Käfig. Leichter Tremor des ganzen Körpers. Von Zeit zu Zeit leichte Krämpfe und Zuckungen. Hautreflexe erhalten, ebenso der Cornealreflex, die Pupillarreflexe dagegen sind erloschen. Temp. 35,5. Herz 180 Schläge in der Minute.

9 Uhr Morgens: Das Thier schreit hie und da. Es ist unfähig, sich zu bewegen und macht einen gelähmten Eindruck. Hie und da klonische Muskelzuckungen der vorderen Extremitäten.

11 Uhr Vormittags. Hautreflexe und Sensibilität enorm gesteigert. Im Urin jetzt Spuren von Albumen, jedoch kein Zucker. 2 ccm davon enthalten unverascht untersucht fast nur Jodate.

1 Uhr Mittags: Hautreflexe der oberen Körperhälfte völlig erloschen. Das Thier ist gänzlich gelähmt, athmet langsam und schwer.

6 Uhr Abends: Herzschlagzahl 92 in der Minute, jedoch unregelmässig, Athmung 48. Temperatur 35,2; Gewicht 1600 g.

6 Uhr Abends: Bemerkenswerth sind vereinzelte heftige Krämpfe.

8 Uhr Abends: Continuirliche Zuckungen der Extremitäten und der Rückenmuskulatur.

Derselbe Status am anderen Morgen, das Thier ist vollständig gelähmt, athmet sehr mühsam mit offenem Maule, das Herz schlägt sehr schwach und unregelmässig. Sämmtliche Reflexe, auch der Cornealreflex, sind erloschen, jedoch ist die Sensibilität ungestört vorhanden, da auf leichte Reizungen prompte Reaction erfolgt. Erst um 1 Uhr Mittags trat der Tod ohne weitere Erscheinungen ein.

Der Urin, der während der Agone gelassen wurde, konnte quantitativ nicht auf seinen Jodgehalt bestimmt werden.

Der Koth wurde ungefähr 3 mal von einer Dosis bis zur Einführung der nächsten gesammelt und verascht; er ergab nur minimale Spuren von Jod.

Am 28. 2. und am 12. 3. war das Thier gewogen worden, jedoch ergab sich keine merkliche Abmagerung. Die enorme Gewichtsabnahme von 400 g scheint erst in den letzten Tagen eingetreten zu sein.

Die Section des Thieres ergab makroskopisch nichts Besonderes. Nur die Leber zeigte wieder das bekannte Bild der Fettinfiltrationsleber. Der Magen multiple Blutungen in seiner Schleimhaut. Der mikroskopische Befund ergab: Lunge nichts besonderes; Milz sehr pigmentreich, Herzmuskel fettig degenerirt und auch die Leber ist sehr fettreich, besonders peripherisch. Die Niere ist ebenfalls fettig degenerirt, jedoch nur das Epithel der gewundenen und geraden Harncanälchen, während die Sammelröhrchen völlig intact sind.

Zur Controle aller dieser Ausscheidungsresultate versuchte ich nun im Folgenden mittels der schon mehrfach erwähnten Palladiumchlorür-Methode nach Kersting-Hilger Versuche anzustellen.

Quantitative Bestimmung des Jodgehaltes im Harn durch Fällen mit Palladiumchlorür (Verfahren nach Hilger).

Die Bestimmung des Jodes als Palladiumjodür wurde zuerst von Lassaigne (cfr. Fresenius, Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse; 6. Aufl., Braunschweig 1875, I. Bd., S. 481) angegeben. Diese Methode wurde vielfach modificirt und so von anderen Autoren benutzt. Ich wählte das Verfahren nach Hilger und nahm die Bestimmung des Jodgehaltes im Harn folgendermaassen vor (cfr. Neubauer und Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. Wiesbaden 1890. 9. Auflage):

Zunächst stellte ich mir eine Jodkalilösung von bekanntem Gehalt dar. Zu diesem Zwecke wurden 1,308 g reines, geglühtes, somit von jodsauerem Kali freies Jodkali in destillirtem Wasser aufgelöst und bis zu 1 l verdünnt.

Diese Lösung enthält $^1/_{1000}$ Jod und ist daher 1 ccm dieser Lösung = 1 mg Jod.

Die Palladiumlösung bereitete ich mir, indem ich 0,5 g Palladiumchlorür mit 50 ccm Salzsäure und destillirtem Wasser bis zu 1 l verdünnte.

Titriren der Palladiumlösung.

In ein Kölbchen von 100—200 ccm Inhalt wurden 10 ccm Palladiumlösung gebracht und zum Sieden erhitzt. Dann lässt man aus einer Bürette die Jodlösung zufliessen, schüttelt stark um und erwärmt wieder kurze Zeit. Wenn sämmtliches Palladium als Jodür ausgeschieden ist, dann ist die über dem auf dem Boden zusammengeballten Palladiumjodür stehende Flüssigkeit in wenigen Augenblicken klar. In zwei Probirgläschen giesst man nun vorsichtig ungefähr je 1—2 ccm dieser Flüssigkeit und setzt dem einen einige Tropfen Jodkalilösung, dem andern einige Tropfen Palladiumlösung zu und sieht zu, ob noch eine Bräunung eintritt oder nicht. Wenn ersteres der Fall ist, spült man die Proben zur Hauptflüssigkeit zurück und setzt von der Lösung, auf deren Zusatz Braunwerden eingetreten ist, noch zu, schüttelt, erwärmt, prüft wieder auf dieselbe Art und fährt so fort, bis ein neuer Zusatz der Flüssigkeiten keine Färbung mehr erzeugt. Wenn dies der Fall ist, so dass die Flüssigkeit also weder durch Jodlösung noch durch Palladium merklich gebräunt wird, so kann sie kaum $^1/_{1000000}$ Ueberschuss an einem dieser Stoffe enthalten.

Diese Titration der Palladiumlösung wurde vier Mal vorgenommen und es ergab sich:

1. 13,4 ccm Palladiumlösung entsprachen 9,9 ccm Jklösung, oder
   10,0 „ „ „ 7,4 „ „

Da nun 1 ccm Jodkalilösung = 0,001 g Jod, so enthalten 10 ccm Palladiumlösung 0,0074 g Jod.

2. 11,4 ccm Palladiumlösung entsprachen 8,1 ccm Jklösg.,
   10 „ „ „ 7,1 „ „
   also 10 „ „ enthalten 0,0071 g Jod.
3. 10,1 ccm Palladiumlösung entsprachen 7,2 ccm Jklösg.,
   10 „ „ „ 7,2 „ „
   also 10 „ „ enthalten 0,0072 g Jod.
4. 10,4 ccm Palladiumlösung entsprachen 7,4 ccm Jklösg.,
   10 „ „ „ 7,1 „ „
   also 10 „ „ enthalten 0,0071 g Jod,

woraus sich im Mittel ergiebt 1 ccm Palladiumlösung = **0,00071** g Jod.

Um nun die Brauchbarkeit der Methode zu prüfen, wurden 20 ccm normalen menschlichen Harnes mittels einer Bürette abgemessen und mit 20 ccm der Jodlösung versetzt.

Nun wurden, genau wie vorher, 10 ccm Palladiumlösung mit diesem

Urin titrirt. Doch wurden die 10 ccm Palladiumlösung mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuert, wegen der Alkalescenz des Urins.

In 14,67 ccm Urin fand ich nach dieser Methode 0,0071 g Jod, während der wahre Jodgehalt dieses Urins 0,0073 g beträgt.

Die Methode schien also ziemlich genaue Resultate zu ergeben. —

Der Urin des 1. Tages eines Kaninchens, das 0,5 g Jodoformlösung erhalten hatte, wurde gesammelt und mit Wasser auf 400 ccm verdünnt.

100 ccm desselben ergaben, nach der bisherigen Weise mittels Schwefelkohlenstoff, Schwefelsäure und Nitrit geprüft, eine sehr starke Jodreaction.

10 ccm Palladium-Lösung wurden nun mit diesem jodhaltigen Urin titrirt, indem ich ihn mittels einer Bürette zufliessen liess. Als bei Zusetzen von Palladiumlösung und Urin zu zwei gleichen Proben keine Bräunung mehr eintrat, konnte ich ablesen: 10 ccm Palladiumlösung = 10 ccm Urin, woraus 1 ccm Urin = 0,00071 g Jod.

Einer neuen Menge von 10 ccm Palladiumlösung setzte ich nur 9 ccm Urin zu, und beim Prüfen durch Zusetzen von Palladiumlösung und Urin trat in den Proben kein Farbenunterschied auf, ebenso wenig wie bei anderen 10 ccm Palladiumlösung, der ich 11 ccm jodhaltigen Urins zugesetzt hatte. Deshalb ist diese Methode sehr ungenau und für die Jodbestimmung im Kaninchenharn nicht zu brauchen, da sie entweder zu hohe oder zu niedrige Werthe ergiebt. Die Quelle des Fehlers scheint in der Farbe des Kaninchenharns zu liegen.

Zeller und Falkson benutzten bei ihren Untersuchungen, deren Resultate ich im ersten Theil meiner Arbeit theilweise angegeben habe, diese Lassaigne'sche Methode nach Hilger'scher und Kersting'scher Modification.

Harnack (Zeitschrift f. Physiolog. Chemie, Hoppe-Seyler, 8. Bd., 1883/84, S. 161) theilt mit, dass nach den Resultaten von ihm ausgeführter Controlversuche diese Methoden für den Harn viel zu hohe Werthe ergäben und daher unbrauchbare Resultate.

E. Baumann (s. ebendas. S. 282 ff.) tadelt dagegen diese Kritik Harnack's in schärfster Weise und tritt entschieden für die Jodbestimmung durch Fällen mit Palladiumchlorür nach Kersting und Hilger ein, die er als die besten Methoden bezeichnet.

Perinka (s. Neubauer und Vogel) erhielt ebenfalls zu hohe Werthe und führt diesen Umstand auch auf die Farbe des Urins zurück. —

Fassen wir nun die sich aus diesen Ausscheidungsversuchen ergebenden Resultate zusammen, so finden wir:

1. dass bei Einführung von Jodoform in den thierischen Organismus Jod durch den Harn ausgeschieden wird, und zwar in organischer und anorganischer Verbindung;

2. dass bei Einführung von Jodoform in den Magen Jod in überwiegender Menge im Harn als Alkalijodid, daneben auch als Alkalijodat erscheint;

3. dass bei Einführung von Jodoform in den Magen im Harn innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Application, die Hauptmenge des ausgeschiedenen Jods enthalten ist, und zwar, wie sich aus folgender Aufstellung ergiebt:

Versuch	Gewicht des Thieres (Kaninchen) g	Jodoform g	Jod am 1. Tage g
1	1750	1,0	0,36449
2	2200	2,0	0,42905
3	2300	1,0	0,2284
4	2060	1,0	0,1778
5	1900	0,5	0,2540
6	2310	0,5	0,2159
7	2600	0,5	0,314
12	2000	0,5	0,04064
9	2480	2,0	0,20235

bei einer Einführung von 0,5—2,0 g Jodoform beim Kaninchen, im Mittel 0,25 g Jod.

4. dass die Ausscheidung von Jod durch den Harn nach Einführung von einer nicht tödtlichen Menge Jodoform in den Magen nach ca. 6—7 Tagen in organischer Verbindung, dagegen schon nach ca. 3 bis 4 Tagen in anorganischer Verbindung beendet ist, dass sie dagegen in den Fäces, die stets nur Spuren von Jod ausscheiden, fast doppelt so lang anhält;

5. dass durch den Harn kein Jodoform als solches, ebenso wenig wie durch die Exspirationsluft ausgeschieden wird:

6. dass nach beendigter Jodausscheidung durch Harn und Fäces noch in den wichtigsten Organen, sowie in den Haaren und in der Haut Spuren von Jod gefunden werden;

7. dass nur einige 60 pCt. Jod sich wiederfinden lassen.

II.

Die folgenden Versuche dienen dazu, möglichst genau festzustellen, nach **welcher Zeit** bei verschiedenen Applicationen von Jodoform **die erste Jodreaction im Harn** erscheint resp. wann die Jodausscheidung durch den Harn beginnt.

Zu diesem Zwecke wurden bei in tiefer Aethernarkose befindlichen Kaninchen die Harnblase freigelegt, gespalten und in die Uretermündungen feine, geeignet gebogene Glascanülen eingeführt.

Der aus den Kathetern in regelmässigen Intervallen heraustropfende Urin wurde durch ein untergestelltes Gefäss, das nach bestimmten Zeitabschnitten gewechselt wurde, aufgefangen. War der Urin völlig klar geworden und führte er kein Blut mehr mit sich, so wurde mit der Application von Jodoform begonnen und dann die verschiedenen Urinproben nach Veraschen und Schmelzen mit Natriumcarbonat und Kaliumnitrat auf Jod untersucht.

I. Versuch.

Kaninchen, 1500 g, bekommt nach dem Erwachen aus der Narkose 2,0 g Jodof. pulv. in Emulsion per os mittelst der Schlundsonde eingeführt.

Der während der ersten 20 Minuten gesammelte Urin zeigte keine Jodreaction; die Urinmenge während der nächsten 20 Minuten scheint schwache Jodreaction zu geben: deutlich wurde die Jodreaction jedoch

erst während der folgenden 20 Minuten, also zwischen der 40. und 60. Minute nach der Einführung von Jodoform.

II. Versuch.

Kaninchen, 1350 g, wird operirt, und der Urin in vorher tarirten Gefässen aufgefangen, um die jedesmalige Harnmenge während einer gewissen Zeit feststellen zu können. Diese betrug:

in den ersten 12 Minuten	0,73 g
„ „ zweiten „	0,70 „
„ „ dritten „	0,61 „

Nachdem also auf diese Weise die normale Diurese festgestellt worden war, wurden dem Thier 2 g Jodoform. pulv. in Emulsion per os eingeführt und der Urin im Platintiegel verascht und die Jodprobe vorgenommen. Es ergab sich folgendes:

Fütterung um 3,20—3,27 Uhr Nachmittags:

Die 1. Probe,	3,27—3,39 Uhr,	ergab	0,73 g Harn und kein Jod,
„ 2. „	3,39—3,51 „	„	0,63 g Harn und kein Jod,
„ 3. „	3,51—4,03 „	„	0,58 g Harn und kein Jod,
„ 4. „	4,03—4,15 „	„	0,75 g Harn; die Jodreaction scheint eben einzutreten,
„ 5. „	4,15—4,27 „	„	1,0 g Harn, deutliche Jodreaction.
„ 6. „	4,27—4,39 „	„	1,5 g Harn und starke Jodreaction.

Eine Probe des folgenden Urins unverascht behandelt ergab nur Jodide.

Dieser Versuch stimmt mit dem vorigen völlig überein, denn auch hier war die Jodreaction erst zwischen der 40. und 60. Minute deutlich. Ausserdem war die Diurese gegen Ende des Versuchs deutlich verstärkt.

III. Versuch:

Kaninchen, 1300 g, wurde operirt und die normale Diurese festgestellt:

12,36—12,48 Uhr Mittags	0,76 g Harn,
12,48—1 „ „	0,75 „ „

Da nun nach Einführung von Jodoform bei beiden vorhergehenden Versuchen eine verstärkte Diurese nach einiger Zeit wahrgenommen worden war, so konnte dies die Wirkung von Jodoform sein, konnte aber auch durch die zur Emulgirung des Jodoforms nöthigen ca. 30 ccm Wasser bedingt werden. Um dies nun festzustellen, wurde zunächst eine Emulsion von der gleichen Menge Gummi arabicum, Oel und Wasser in genau denselben Verhältnissen wie üblich, nur ohne Jodoform eingeführt.

Fütterung 1—1,08 Uhr.

1. Probe:	1,08—1,20 Uhr	0,7 g Harn,
2. „	1,20—1,32 „	1,5 „ „
3. „	1,32—1,44 „	1,7 „ „
4. „	1,44—1,56 „	1,9 „ „

Um nun die Darreichung von Wasser zu vermeiden, wurden dem Thiere ca. 2 g Jodoformpulver unter die Haut der Seite gepackt und es ergab sich nun:

1. Probe:	1,56—2,08 Uhr	ergab	2,0 g Harn und kein Jod,
2. „	2,08—2,19 „	„	2,1 „ „ „ „ „
3. „	2,19—2,31 „	„	3,4 „ „ „ „ „
4. „	2,31—2,43 „	„	3,2 „ „ „ „ „

5. Probe:	2,43—2,55 Uhr	ergab 3,3 g	Harn und kein Jod
6. "	2,55—3,08 "	" 3,7 "	" " " "
7. "	3,08—3,19 "	" 3,5 "	" " " "
8. "	3,19—3,31 "	" 3,8 "	" " " "

Hier wurde der Versuch unterbrochen.

Obwohl noch nach ca. $1^1/_2$ Stunden kein Jod ausgeschieden worden war, begann schon nach 24 Minuten nach der Einverleibung von Jodoform die Diurese zu steigen und war gegen das Ende des Versuches entschieden stark gesteigert.

IV. Versuch.

Kaninchen, 1515 g, wurde operirt und die Diurese in der Weise festgestellt, dass die Zeit berechnet wurde, die zwischen zwei in das Gefäss fallenden Tropfen des völlig blutfreien Urins verstrich. Alle $1^1/_2$ Minuten tropfte ein Tropfen Urin aus dem rechten Katheter, an welchem die Zählung vorgenommen wurde.

Um 2,54 Uhr wurden dem Thiere 2 g Jodoformpulver unter die Thoraxhaut gebracht und die Wunde vernäht.

Es ergab sich folgender Befund:

Vor Jodoformeinführung		in 1 Min. 0,67 Tropfen	
2,54—3,24	Uhr keine Jodreaction,	in 1 Min. 3 Tropfen	1. Stunde
3,24—3,39	" " "		
3,39—3,54	" " "		
3,54—4,04	" " "	in 1 Min. 5 Tropfen	2. Stunde
4,04—4,14	" " "		
4,14—4,24	" " "		
4,24—4,34	" " "	in 1 Min. 5,5 Tropfen	
4,34—4,44	" " "		
4,44—4,54	" " "		
4,54—5,04	Uhr keine Jodreaction,	in 1 Min. 6,5 Tropfen	3. Stunde
5,04—5,14	" " "		
5,14—5,24	" " "		
5,24—5,34	" " "		
5,34—5,44	" " "		
5,44—5,54	" " "		
5,54—6,45	" " "	in der Minute 7 Tropfen.	
6,45—7,00	" " "		
7,00—7,15	" " "		
7,15—7,45	" " "		
7,45—8,00	" " "	Der Urin wird durch Blutbeimengungen getrübt.	
8,00—9,00	" " "		
9,00—9,30	" " "		

Versuch abgebrochen. Um 9,30 Uhr Nachts, d. h. nach $6^1/_2$ Uhr, war noch kein Jod ausgeschieden worden. Auch hier erfolgte verhältnissmässig bald nach Einführung von Jodoform Verstärkung der Diurese, die immer mehr anstieg, obwohl noch kein Jod ausgeschieden war.

Am anderen Morgen um 9 Uhr wurden die Nieren, die makroskopisch und mikroskopisch keine Besonderheiten zeigten, verascht. Sie ergaben eine deutliche Jodreaction. Da die Section ca. 10 Stunden später vorgenommen wurde, so könnte es sich, wenn auch sehr unwahrscheinlich, um eine postmortale Joddiffusion handeln. Viel wahrscheinlicher ist es, dass die Nierenepithelien langsam immer mehr Jod auf-

nehmen und dass durch diese gesteigerte Thätigkeit die Diurese angeregt wird. Sind die Epithelien mit Jod völlig übersättigt, so können sie Jod nicht mehr zurückhalten; es erscheint dann Jod im Urin und die Nierenepithelien degeneriren, wie die Sectionen aller Vergiftungsfälle ergaben.

V. und VI. Versuch.

Zwei annähernd gleichgrosse Kaninchen, 2100 und 2000 g, bekommen je 2 g Jodof. pulv., und zwar bekommt das eine Jodoform. pulv. in Oel gelöst, das andere das reine Pulver ohne Oel subcutan in die Seite applicirt. Hierauf wurden beide Thiere um 1 Uhr Mittags in einen Stoffwechselkäfig gesetzt.

Die Untersuchung des Urins, möglichst alle Stunden vorgenommen, ergab folgende Resultate.

	a) Jodoform ohne Oel:	b) mit Oel:
2—7 Uhr Abends:	Bei beiden Thieren noch kein Jod ausgeschieden. Allgemeinbefinden gut.	Allgemeinbefinden bis gegen 5 Uhr gut, von da ab macht das Thier jedoch einen leicht benommenen Eindruck.
8 Uhr:	90 ccm klaren Urins. — Album. Unverascht kein Jod. Die Asche zeigt minime Spuren von Jod.	80 ccm weisslich-trüben Urins — Album. Schon auf Zusatz von Schwefelsäure wird im unveraschten Urin Jod frei. Die Reaction wird auf Zusatz von Nitrit bedeutend verstärkt.
9 Uhr Abends:	Kein Urin.	Kein Urin.
10 „ „	Kein Urin.	100 ccm Urin, starke Jodreaction.
10 Uhr Abends bis 9 Uhr Morgens:	Im unveraschten Urin minimale Spuren Jod, das erst auf Zusatz von Nitrit frei wird. Auch die Asche dieses Urins enthält nur wenig Jod.	ca. 30 ccm Urin mit starker Jodreaction.

NB! Noch nach 3 Wochen enthielt der Urin beider Thiere deutliche Jodreaction.

Aus diesen letzten vier Versuchen geht hervor:

1. Bei Application von Jodoform allein unter die Haut erscheint Jod nicht vor 7 Stunden im Urin. Wenn die Jodausscheidung beginnt, wird Jod anorganisch gebunden zuerst ausgeschieden, und zwar als Alkalijodid.

2. Ist das Jodoform jedoch in Oel gelöst subcutan applicirt worden, so giebt nach derselben Zeit der unveraschte Urin eine bedeutend stärkere Reaction, was darauf hindeutet, dass die Ausscheidung eher beginnt.

Zwei Versuche, die angestellt worden waren, um die Erscheinungen, unter denen eine acute Jodoformvergiftung sich abspielt, klarzulegen und die deshalb später erst ausführlich beschrieben werden, muss ich wegen einiger hierher gehörigen Resultate erwähnen.

Zwei Kaninchen bekommen je 3,0 g Jodoformpulver, das eine diese Menge als Emulsion per os, das andere dieselbe Menge in Oel gelöst subcutan, und zwar um 2 und um 3 Uhr Nachmittags.

Schon nach $^{3}/_{4}$ Stunden gab das per os gefütterte Thier Urin von sich, von dem eine Probe unverascht auf Zusatz von Nitrit schwache Jodreaction gab.

Der nach 2 Stunden untersuchte Urin des Thieres, das Jodoform subcutan erhalten hatte, gab auf Zusatz von Schwefelsäure keine Reaction, diese trat aber ganz deutlich auf Zusatz von Nitrit auf.

Von dem Urin der Thiere, der um 7—8 Uhr, bezw. um 8—9 Uhr gelassen worden war, wurden je 10 ccm verascht und ergab die quantitative Analyse für den Urin des gefütterten Thieres einen Jodgehalt von 0,01651 ccm und für den des mit Jodoformöl injicirten Thieres 0,00762 ccm, woraus hervorgeht, dass bei subcutaner Application von Jodoform die Ausscheidung eine viel langsamere ist, als bei interner Gabe.

Dieser eine Versuch bestätigt auch die beiden ersten Versuche, nämlich, dass bei Jodoformfütterung Jod schon zwischen der 40. bis 60. Minute ausgeschieden wird.

VII. Versuch.

Ein Kaninchen, 2000 g schwer, wird operirt wie die Versuchsthiere I bis IV. Dann bekommt es die der üblichen Gabe von 2,0 g Jodoform entsprechende Menge von 2,6 g Jodkali in Lösung per os eingeführt.

Nach je 5 Minuten wurde das untergestellte Gefäss gewechselt und der innerhalb dieser Zeit gewonnene Urin verascht und auf Jod geprüft. Die ersten Spuren einer positiven Jodreaction zeigten sich nach 10—15 Minuten. —

Die aus allen diesen Versuchen nun hervorgehenden Resultate lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

I. Wird Jodkali in den Magen eingeführt, so beginnt die Ausscheidung von Jod durch den Harn schon nach 10 Minuten.

II. Nach Einführung von Jodoform in den Magen dagegen beginnt die Jodausscheidung durch den Harn erst nach 40 Minuten.

III. Packt man reines Jodoform ohne jeden Zusatz unter die Haut eines Thieres, so erscheint das erste Jod nicht vor 7 Stunden.

IV. Wird dagegen das Jodoform vorher in Oel gelöst und dann subcutan applicirt, so enthält der innerhalb zweier Stunden nach der Application gesammelte Urin schon Jod.

V. Bei Einführung von Jodoform in den Thierorganismus in irgend welcher Weise, wird Jod durch den Harn ausgeschieden, und zwar als Alkalijodide; erst später erscheinen auch Alkalijodate, jedoch in weit geringerer Menge.

VI. Jodoform wirkt diuretisch. —

Was nun die Zeit, nach welcher das erste Jod im Urin nachgewiesen werden kann, betrifft, so geben diese Resultate natürlich mehr relative als absolute Werthe. Denn einmal muss der Weg in Betracht gezogen werden, den jeder Urintropfen durch die engen Glasröhrchen zurücklegen muss, und dann werden wohl die Capillarröhrchen, die ja ein viel engeres Lumen wie die Ureteren haben, zu einer leichten Stauung innerhalb des Harnweges führen und die normale Ausscheidung, wenn auch nur gering, beeinflussen. —

Angaben, nach welcher Zeit bei Jodoformanwendung die Jodausscheidung im Urin beginnt, fand ich nur in den Jahresberichten von Virchow-Hirsch, XIII. Jahrg., 1. Bd., 1878, wo auf Seite 403 sich folgender Satz, leider ohne nähere Bezeichnung der Originalarbeit, findet: „Siegen fand bei sich 0,2 g Jodoform nicht toxisch und konnte nach 30 Minuten im Harn mittelst Salpetersäure und Kleister schon reichliche Jodreaction erhalten.“

Der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Langgaard verdanke ich die private Mittheilung, dass er bei einem Falle von Epispadie beim Menschen nach innerlicher Darreichung von Jodlithion zwischen der 5. und 10. Minute im Harn die ersten Spuren der Jodausscheidung nachweisen konnte.

Hier möchte ich noch folgende Mittheilung im II. Jahrgang, I. Abtheilung der „Ergebnisse der Physiologie“ von Asher und Spiro, p. 104, anführen:

„Die Elimination von Salzen der Jodwasserstoffsäure beginnt in sehr kurzer Zeit: nach 9—18 Minuten ist die Jodreaction im Harn positiv (Quetsch, Doux, Studeni). Roux fand im Selbstversuch bei eingeführtem Katheter schon nach 3 Minuten, bei einem mit Blasenektopie behafteten Manne sogar schon nach $1^3/_4$ Min. den Harn jodhaltig.“

Die Elimination von Jod scheint also im menschlichen Organismus bedeutend früher zu beginnen.

Verhalten des Jodoform Organsubstanzen gegenüber.

I. Versuch.

Ungefähr die gleiche Menge Muskelsubstanz (Musculatur der Oberschenkel) und Leber eines normalen Kaninchens, durch die Fleischhackemaschine getrieben, sowie eine (unbestimmte) Menge Blut, in Blutplasma und Blutserum getrennt, wurden je in einem Stehkolben mit 0,5 g feinen Jodoformpulvers gut vermengt in den Brutschrank gestellt. Nach 14 Tagen wurden die Kolben aus dem Brutschrank herausgenommen, mit destillirtem Wasser mehrmals der Inhalt durchgeschüttelt und durch Faltenfilter filtrirt. Der Rückstand im Filter, der reichlich unzersetztes Jodoform enthielt, wurde mit Wasser öfter ausgewaschen.

Das Filtrat wurde nun mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuert und dann gekocht. Hierauf wurde es nach dem Erkalten filtrirt und mittelst Schwefelkohlenstoff, Schwefelsäure und Natriumnitrit in üblicher Weise auf seinen Jodgehalt untersucht. Bei allen Proben wurde Jod erst auf Zusatz von Nitrit frei, so dass also nur Jodide gebildet worden waren.

Die im Schwefelkohlenstoff gelösten Jodmengen gaben nach ihrer Titrirung mit $^1/_{10}$ pCt. Normalthiosulfatlösung ziemlich hohe Werthe, wie sie Tabelle A anzeigt.

Tabelle a.

In den Brutschrank gestellt	Aus dem Brutschrank genommen	Organsubstanz	Jod-verbindung	Menge des im Schwefelkohlenstoff gelösten Jodes
3. II. 1904	17. II. 1904	Leber	Jodide	0,04338 g
3. II. 1904	17. II. 1904	Muskel	Jodide	0,04699 g
3. II. 1904	17. II. 1904	Blut-Plasma	Jodide	0,02032 g
3. II. 1904	17. II. 1004	Blut-Serum	Jodide	nicht titrirbare Spuren

II. Versuch.

In derselben Weise, aber vorher genau gewogen, wurden Leber, Muskelsubstanz, Blut und ausserdem physiologische Kochsalzlösung und zwar je 50 g Blutplasma und Blutserum getrennt, in Kolben mit je 0,5 g Jodof. pulv. gemengt und in den Brutschrank gestellt.

Nach 14 Tagen aus dem Brutschrank genommen, wie im vorhergehenden Versuch behandelt und titrirt, ergab sich in der physiologischen Kochsalzlösung nur eine ganz geringe Spur von Jod, während in den übrigen Proben beträchtliche Mengen Jod, und zwar überall als Jodide, abgespalten worden waren.

Die genauen Werthe zeigt Tabelle b.

Tabelle b.

In den Brutschrank gestellt	Aus dem Brutschrank genommen	Organ-substanz	Menge	Jod-verbindung	Menge des im Schwefelkohlenstoff gelösten Jodes
1. III. 1904	15. III. 1904	Physiol. Kochsalzlösung	50 g	Jodide	nicht titrirbare, minimale Spuren
1. III. 1904	15. III. 1904	Leber	50 g	Jodide	0,03429 g
1. III. 1904	15. III. 1904	Muskel	50 g	Jodide	0,08128 g
1. III. 1904	15. III. 1904	Blut-Plasma	50 g	Jodide	0,00508 g
1. III. 1904	15. III. 1904	Blut-Serum	10 g	Jodide	nicht titrirbare Sp.

III. Versuch.

Das Eiweiss dreier frischgelegter Hühnereier wurde in einem Kolben mit Glasscherben tüchtig durchgeschüttelt, um es von den Häuten zu befreien, und durch Gaze filtrirt. In 50 ccm dieses Filtrats nun wurden in einem Kolben 1 g Fluornatrium gelöst (also 2proc. Lösung) und 0,1 g Jodof. pulv. hinzugefügt. Ebenso wurden 50 ccm destillirten Wassers mit 1 g Fluornatrium und 0,1 g Jodoform vermengt. Beide Proben wurden dann in den Brutschrank gestellt und nach 24 Stunden genau derselben Behandlung unterzogen, wie die Proben der beiden vorhergehenden Versuche. Vorher waren, um zu prüfen, ob beide Lösungen bacterienfrei wären, auf Agar Ausstriche von beiden gemacht worden, die keinerlei Culturen ergaben.

Die durch das Eiweiss abgespaltene Jodmenge (Jodide) ergab 0,00127 g, während das Wasser kaum wahrnehmbare Spuren von Jod enthielt, das auch erst auf Zusatz von Nitrit frei wurde.

IV. Versuch.

40 g Leber, Muskelsubstanz und Blut (Blutserum gesondert) wurden mit je 1,0 g Fluornatrium und 0,1 g Jodoformpulver vermengt und in den Brutschrank gestellt. Leber und Muskelproben erwiesen sich nach 24stündigem Stehen im Brutschrank auf Agar als völlig steril, während sich in der Blutplasma- und Blutserummischung Bacterien entwickelt hatten. Nach derselben Zeit wurden die wie früher behandelten Proben auf ihren Jodgehalt untersucht und es ergab sich, dass im Blutplasma und Blutserum nur minime Spuren, ein wenig mehr in der Muskelsubstanz, am meisten aber in der Leberprobe, und zwar 0,0127 g Jod, und zwar auch wie bei den übrigen Proben als Jodide abgespalten worden waren (cfr. Tabelle c).

Tabelle c.

In den Brutschrank gestellt	Aus dem Brutschrank genommen	Organ-substanz	Menge	Jodverbindung	Menge des im Schwefel-kohlenstoff gelösten Jodes	Zum Titriren nöthige $^1/_{10}$ proc. Normalthiosulfatl.
11. IV. 1904	12. IV. 1904	Eiweiss	50 g	Jodide	0,00127 g	0,1 ccm
11. IV. 1904	12. IV. 1904	Wasser (dest.)	50 g	Jodide	minimale Sp.	—
11. IV. 1904	13. IV. 1904	Wasser (dest.)	50 g	—	kein freies Jod	—
11. IV. 1904	12. IV. 1904	Leber	40 g	Jodide	0,0127 g	1,0 ccm
11. IV. 1904	12. IV. 1904	Muskel	40 g	Jodide	nicht titrirbare Spuren	—
11. IV. 1904	12. IV. 1904	Blut-Plasma	40 g	Jodide	nicht titrirbare Spuren	—
11. IV. 1904	12. IV. 1904	Blut-Serum	7 g	Jodide	minime Sp.	—
12. IV. 1904	13. IV. 1904	Aceton-Trocken-Leberpräparat	2 g	Jodide	nicht titrirbare Spuren	—

V. Versuch.

50 ccm Aqua destillata, 1 g Fluornatrium und 0,1 g Jodoform. pulv. wurden mit 2 g eines durch Acetonfällung gewonnenen Trockenpräparates von Kaninchenleber gemengt und 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach dem Herausnehmen genau wie alle vorhergehenden Proben behandelt wurde Jod frei erst auf Zusatz von Nitrit, und ergab die im Schwefelkohlenstoff gelöste Jodmenge einen Werth von nicht ganz 1 mg Jod.

Zu gleicher Zeit ergaben 50 ccm destillirten Wassers, die mit 0,1 g Jodoformpulver und 1 g Fluornatrium gemischt zweimal 24 Stunden im Brutschrank gestanden hatten, auf dieselbe Weise geprüft keine Spur von Jodabspaltung. —

Aus allen diesen Versuchen, besonders aber den drei letzten, wo der Einfluss von Bacterien durch Sterilisiren der Proben durch Fluornatrium aufgehoben worden war, geht hervor,

„dass dem Eiweissmolekül die Eigenschaft zukommt, Jodoform in Jodalkali (Jodide) zu zersetzen“.

Versuche über die toxische Wirkung von Jodoform im Thierorganismus.

I.

Rummow (Gaetano [Neapel], Etudes expérimentales sur l'action physiologique de l'iodoforme. Compt. rend. XCVI, No. 16, p. 162) fand, dass bei Fröschen nach Einbringung von 0,02 g feinem Jodoformpulver — dies sei für Frösche die letale Dosis — unter die Schenkelhaut die Herzschlagzahl in 2 Stunden von 48 auf 4 in der Minute, nach 0,04 sogar schon in 10 Minuten von 48 auf 11 sinke, während die Systolen verstärkt würden und regelmässig blieben, dagegen die Diastolen sehr verlängert würden. Das in der Diastole stillstehende Herz ist noch elektrisch reizbar und beginnt nach sofortiger Excision wieder zu schlagen. Atropin modificirt die Herzwirkung nicht, die auch bei sehr kleinen Dosen hervortritt, welche die Athmung nicht verändern. Starke Dosen beschleunigen diese anfangs, später retardiren und sistiren sie dieselbe.

Die Wirkung von Jodoform auf das Nervensystem äussert sich nach Rummow bei Fröschen durch locale Anästhesie, allgemeine Schwäche, Aufhebung der willkürlichen Bewegung, weit später erst durch Verminderung der Nervenreizbarkeit und der Muskelcontractilität, Abnahme der Sensibilität und Reflexe; Rückenmark und peripheres Ende des Ischiadicus bleiben lange reizbar; schliesslich kommt es unter allgemeiner Steigerung der Reflexaction zu allgemeiner Rigidität, die nach Durchschneidung des Halsmarkes und der peripherischen Nerven persistirt.

Zur Nachprüfung dieser Ergebnisse begann ich meine Versuche an Fröschen.

1. Versuch.

Ein mittelgrosser Frosch wurde in Rückenlage aufgespannt. Das Herz wurde freigelegt. In einer Minute erfolgten 60 rhythmische Contractionen. Die Athmung war regelmässig und betrug ca. 50 Inspirationen in der Minute. Die Prüfung der Reflexe ergab durchaus normalen Befund.

Um 12,40 Uhr wurden nun diesem Thier 0,05 g Jodof. pulv. unter die Schenkelhaut gebracht. Es ergab sich:

Um 1,18 Uhr: Herzschlag 54 in der Minute, Athmung unregelmässig, Reflexe leicht erhöht.

1,45 Uhr: Herzschlag 48 pro Minute, Systole verlängert, Diastole kurz und verstärkt, Athmung unregelmässig, Hautreflexe und Sensibilität deutlich gesteigert. Versuch abgebrochen.

II. Versuch.

Ein gleichgrosser Frosch wurde in oben beschriebener Weise aufgespannt und operirt.

Normaler Befund um 11,40 Uhr Vormittags:

Herzschläge 78 } in der Minute.
Athmung 84 }

Reflexe und Sensibilität normal.

Nach Application von 0,1 g Jodof. pulv. unter die Schenkelhaut ergab sich:

12,10 Uhr: Herzschläge 60 in der Minute, Systole verlängert, Diastole kurz und energisch, Athmung unverändert, Reflexe und Sensibilität deutlich gesteigert.

12,55 Uhr: Herzschläge 60, Athmung ca. 78 in der Minute. Hautreflexe enorm gesteigert, durch Kneifen der Zehe mittelst einer Pincette werden krampfartige Muskelcontractionen hervorgerufen, die 1—3 Secunden anhalten.

3,15 Uhr: Status idem.

Versuch abgebrochen.

III. Versuch.

Ein Frosch wird vor dem Versuch geprüft; es ergiebt sich Athmung ca. 60 in der Minute, Haut- und Cornealreflexe normal, die Pupillen reagiren auf Lichteinfall. Das Herz wurde nicht freigelegt. Sensibilität normal. Hierauf werden dem Thiere 0,1 g Jodof. pulv. unter die Rückenhaut gestopft und das Thier unter eine Glasglocke auf einen Teller, der etwas physiologische Kochsalzlösung enthielt, gesetzt.

Um 11 Uhr Vormittags des anderen Tages, genau 24 Stunden nach der Jodoformapplication, wurde dem Thiere, das ganz bewegungslos auf derselben Stelle sass, das Herz freigelegt. Es ergab sich nun folgender Befund: Das Herz schien stillzustehen in Diastole. Da begann ganz langsam eine Systole, auf welche eine kurze und energische Diastole folgte. In Diastole verharrte nun das Herz 2 Minuten, dann begann wieder die ca. $^1/_2$ Minute währende Systole mit folgender kurzer Diastole u.s.w. Die Athmung war kaum wahrzunehmen.

Die Nervenreizung des Ischiadicus durch den elektrischen Strom blieb fraglich; nur auf ganz starke Ströme noch erschien die Musculatur vom Ischiadicus aus reizbar.

Der Tod erfolgte 1 Stunde später ohne jede Begleiterscheinung unter Herzstillstand in Diastole.

IV. Versuch.

Ein Frosch erhielt 0,02 g Jodoform unter die Schenkelhaut applicirt, nach Rummow die letale Dosis für Frösche. Das Thier wurde unter die Glasglocke gesetzt.

Ausser einer leichten Reflex- und Sensibilitätserhöhung wurde am Abend desselben Tages nichts besonderes constatirt. — Nach ca. 10 Tagen lebte das Thier noch und zeigte in keiner Weise von der Norm abweichende Erscheinungen.

Was die specifisch toxische Einwirkung von Jodoform auf Kaninchen betrifft, so lässt sich diese aus mehreren, zwecks Ermittlung der Ausscheidungsverhältnisse vorgenommenen Versuchen ersehen und verweise ich auf diese Versuche und auf die hierbei von mir gemachten Erfahrungen. Hier möchte ich aber noch einige Versuche anführen, die speciell die toxische Wirkung von Jodoform — den II. Theil der gestellten

Preisaufgabe, deren Thema wörtlich lautete: „Ueber die Zerlegung und toxische Wirkung des Jodoforms im Thierorganismus“ — in verschiedener Application ermitteln sollten.

I. und II. Versuch.

Diese Reihe meiner Untersuchungen begann ich damit, dass ich 2 Kaninchen, 1745 u. 1650 g mit je 2 g Jodoform vergiftete, und zwar erhielt das eine Thier diese Menge per os eingeführt (in üblicher Emulsion), das andere erhielt es subcutan in Oel gelöst an mehreren Stellen injicirt. Beide Thiere starben; das eine, welches Jodoform per os bekommen hatte, nach 24 Stunden, das andere, das Jodoform subcutan erhalten hatte, nach zwei Tagen. Der Urin beider Thiere konnte nur qualitativ untersucht werden, er ergab in überwiegender Menge Jodalkali und nur wenig organische Jodverbindungen.

Die vorgenommenen Sectionen ergaben:

a) per os: grosse Mengen kaum riechenden Darminhaltes, Blase sehr gefüllt, Milz vergrössert, Leber schlaff, hellgrau mit deutlichen Acini, Gallenblase vergrössert, zeigt an der tiefsten Stelle einen gelben Fleck, auch die Leberumgebung ist hier gelb gefärbt. Die Galle riecht stark nach Jodoform. Nieren und Lunge makroskopisch nichts pathologisches. Mikroskopisch liess sich viel Fett in der Leber, fettige Degeneration der Nieren und des Herzmuskels nachweisen. Hier wie in allen anderen Fällen wurden die zu untersuchenden Organstücke theilweise mit Osmium, theilweise mit Sudan III und wenn nöthig mit Haemalaun-Eosin gefärbt;

b) subcutan: An den Applicationsstellen findet sich unverändertes Jodoform vor. Sonst derselbe Befund, makroskopisch wie mikroskopisch, wie unter a. Die Galle roch hier jedoch nicht nach Jodoform.

III. Versuch.

Kaninchen, 2100 g, bekommt 3 g Jodoform in Emulsion per os. Vorher war folgendes festgestellt worden: Reflexe und Sensibilität normal, Herzschlag 264 pro Minute, Athmung unregelmässig, Temperatur 38,6.

Um 4 Uhr, zwei Stunden nach der Fütterung, ergab sich: Athmung unregelmässig, ca. 60, Herzschlag 288 pro Minute, Temperatur 38,9. Hautreflexe herabgesetzt. Allgemeinbefinden gestört, Thier sitzt theilnahmslos in der Ecke. Der Urin enthielt Jod (cfr. S. 465).

6 Uhr Abends: Athmung 48, langsam, tief und erschwert, leichter Tremor des Körpers, besonders der Extremitäten, Pupillen vergrössert, reagiren. Herzschlag 300, sehr schwach. Temperatur 39,1.

8 Uhr Abends: Status idem, Tremor verstärkt, Temperatur 39,8.

Das Thier starb in der Nacht, ohne beobachtet werden zu können. Der Kopf war weit in den Nacken zurückgebogen, die Zunge und ein Stückchen Kohl war zwischen den Zähnen eingeklemmt, was wohl auf Krämpfe deutet.

Section: Darminhalt flüssig, riecht im Dickdarm stark nach Jodoform. Stark inficirte Darmgefässe. Im Magen unzersetztes Jodoform, Der mikroskopische Befund war folgender: Lunge: Fettembolie und beginnende Bronchitis catarrhalis, Hyperaemia pulmonum. Niere: Fettige Degeneration. Leber sehr fettreich, besonders an der Peripherie.

IV. Versuch.

Kaninchen, 1580 g, bekommt um 3 Uhr Nachm. 3 g Jodoform. pulv. in Oel gelöst an drei Stellen unter die Rückenhaut gespritzt. Der Status ante applicationem war: Herz 240, Athmung 180 pro Minute. Temperatur 38,8. Reflexe normal.

5 Uhr Nachmittags: Athmung sehr schnell und kurz, ca. 240. Herz 276, Temperatur 39,2, Reflexe normal.

7 Uhr Abends: Herz 290, Temperatur 39,6, sonst wie vorher.

10 Uhr Abends: Temperatur 40,3, sonst wie Status idem.

Das Thier starb um 9 Uhr Morgens des anderen Tages, es konnte jedoch nicht von mir beobachtet werden. Die Section ergab:

An den Applicationsstellen liegt Jodoform flächenhaft ausgebreitet im Unterhautzellgewebe. Die Gefässe der Umgebung sind stark injicirt. Keine Eiterung oder Oedem des umgebenden Gewebes. Unterhautfettgewebe mit Jodoform reichlich durchsetzt und gelb gefärbt. Deutlicher Jodoformgeruch. Auch hier keine Reaction der Gewebe. Blase gefüllt. Darmgefässe deutlich injicirt. Leber schlaff, peripherische Fettinfiltration der Acini. Lungen lufthaltig, leichtes Lungenödem. Herz: rechter Ventrikel stark dilatirt, linker Ventrikel leicht erweitert. Herzblut geronnen. Nieren o. B. Der mikroskopische Befund ergab: Leber, Herz und Nieren fettig degenerirt.

V. und VI. Versuch.

Zwei Kaninchen, 2100 g und 2000 g erhalten je 2 g Jodoform und zwar bekommt das eine Thier 2 g in Oel gelöst an einer Stelle unter die Haut der Seite gespritzt, das andere ca. 2 g Jodoform. pulv. pur. unter die Haut gestopft. Das Allgemeinbefinden ist deutlich einige Tage gestört, doch überstehen beide Thiere die Vergiftung.

Fassen wir nun alle in der toxischen Wirkung des Jodoforms im Organismus des Kaninchens gemachten Erfahrungen zusammen, so ergiebt sich:

1. Die tödtliche Dosis von Jodoform liegt für Kaninchen zwischen 1—2 g und zwar kommt es hauptsächlich auf die Art der Application an, denn während 2 g Jodoform per os eingeführt oder an mehreren Stellen vertheilt injicirt unbedingt nach 1—2 Tagen tödten, überstehen Thiere, denen dieselbe Menge nur an einer Stelle subcutan eingeführt wurde, die Vergiftung, was wahrscheinlich auf die durch die kleinere Resorptionsfläche bedingte geringere Resorption zurückzuführen ist.

2. Die bei der Jodoformintoxication besonders hervortretenden Erscheinungen sind: schwere, mühsame Athmung, zuweilen Dyspnoe, Opisthotonus, Tremor des ganzen Körpers, fehlende oder wenigstens stark herabgesetzte Hautreflexe, die wahrscheinlich zuerst erhöht werden, leichte klonische Krämpfe und, besonders bei chronischer Vergiftung stark ausgeprägte Lähmungen.

3. Die Temperatur, die in der ersten Zeit zu steigen scheint, sinkt gegen den Exitus let. des Thieres rapid.

4. Nach Jodoformeinführung auch nicht tödtlicher Dosen ist eine starke Abmagerung bis zu 500 g Verlust des Körpergewichtes zu constatiren.

5. Eine narkotische Wirkung des Jodoforms wurde bei Kaninchen nicht beobachtet.

6. Ebenso wenig wurde irgend eine Aenderung der Ausscheidungsverhältnisse von anorganisch und organisch gebundenem Jod im Harn und den Fäces bei acuten letalen Jodoformvergiftungen gegenüber nicht tödtlich wirkender Jodoformgaben beobachtet. Bei der chronischen Vergiftung jedoch wurde fast gar keine organische Jodverbindung gebildet, sondern der grösste Theil als Alkalijodit durch den Harn ausgeschieden.

7. Die pathologischen Veränderungen der Organe bestehen hauptsächlich in fettiger Degeneration von Leber, Herzmuskel und Nieren.

Diese meine Beobachtungen stimmen mit denen anderer Autoren ziemlich überein.

Gründler (Inaug.-Dissert. Halle a. S. 1883) hat jedoch in Fällen von Allgemeinvergiftungen von Jodoform beim Menschen gefunden, dass unter diesen Bedingungen das Jod im Harn grösstentheils nicht als Jodalkali, sondern in Form von organischen Verbindungen ausgeschieden werde. „Es zeigte sich", so schreibt er S. 35 seiner Dissertation, „dies in gleicher Weise beim Menschen wie beim Kaninchen; bei letzteren beobachteten wir zugleich, dass an Tagen, an welchen das Allgemeinbefinden der Thiere erheblich gestört war, der Harn in Bezug auf Aussehen und Menge wesentlich verändert war". Ich habe dies, wie aus meinen Tabellen hervorgeht, in keiner Weise beim Kaninchen und auch beim Hund (cf. diesen Versuch) bestätigt gefunden.

Falkson, Archiv f. experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 8. XVII, schreibt: „Die Abmagerung der Thiere nach Jodoformgaben ist eine sehr bedeutende; sie ist um so mehr ins Auge fallend, je chronischer der Verlauf ist. In solchen Fällen sehen wir dann Kaninchen um $^1/_3$ ihres Körpergewichtes in 2—3 Wochen abnehmen. Diese Abmagerung ist bekanntlich nicht für Jodormintoxication charakteristisch; man beobachtet sie auch nach Gebrauch anderer Jodpräparate."

Wie nun aus den beiden Controllversuchen mit Jodkali hervorgeht, bei denen keine oder nur eine äusserst geringe Abmagerung constatirt wurde, scheint doch die enorme Abmagerung der Jodoformwirkung allein zuzukommen.

Um nun die von allen Autoren betonte narkotische Wirkung von Jodoform bei Hunden beobachten zu können, fütterte ich am 19. April 1904 Morgens um 10 Uhr einen Hund von 5150 g mit 10,0 g Jodoform in Emulsion, das mit der Schlundsonde eingeführt wurde.

11 Uhr Vormittags: Schon jetzt befindet sich das Thier in einem Narkose ähnlichen Zustande. Wie trunken schwankt es hin und her und kann sich kaum aufrecht erhalten. Das Thier macht überhaupt einen elenden Eindruck. Die Augen sind halbgeschlossen, die Zunge hängt schlaff zum Maule heraus. Reflexe und Sensibilität vorhanden.

12—2 Uhr Nachmittags: Gänzliches Fehlen der Hautreflexe. Leichter Tremor der hinteren Extremitäten, mühsame, tiefe Athmung.

2—6 Uhr: Der Hund schläft tief. Aufgerüttelt, läuft er scheinbar ganz wohl im Zimmer herum, nur der Tremor der Hinterbeine bleibt deutlich. In den Käfig zurückgebracht, schläft er bald wieder ein.

20. 4. 04. 10 Uhr Vormittags: Der Hund liegt schwer athmend mit geschlossenen Augen im Käfig. Hintere Extremitäten gekrümmt und eingezogen. Fehlen jeder activen Beweglichkeit derselben. Der passiven Bewegung wird erheblicher Widerstand entgegengesetzt. Hautreflexe fehlen. Sensibilität herabgesetzt.

10—12 Uhr Vormittags: Die Contracturstellung der hinteren Extremitäten bleibt bestehen, das Thier scheint überhaupt leicht gelähmt zu sein; es versucht sich häufig aufzurichten, was ihm jedoch nicht gelingt. Hie und da schreit es laut auf.

1 Uhr Mittags: Die Lähmung nimmt zu. Das Thier winselt leise. Vereinzelte Jactationen, sehr erschwerte dyspnoische Athmung, zu der alle Hilfsmuskulatur herangezogen wird. Temperatur 35,4.

$3^1/_4$ Uhr Mittags: Starker Opisthotonus, Herz 96, Sensibilität völlig erloschen nach einigen Zuckungen erfolgt um 4 Uhr der Tod. Gewicht 4740 g, mithin ist eine Gewichtsabnahme von 410 g zu constatiren.

Die Section ergab: Lunge und Leber o. B. Milz von normaler Härte und Grösse, Follikel nicht zu sehen. Nieren stark hyperämisch, Markstrahlen grauweiss, deutlich sichtbar. Magen sehr stark contrahirt. Oberfläche der Schleimhaut stark geröthet; wenig, Jodoform reichlich enthaltender Darminhalt. Dickdarm fleckenweise geröthet, Dünndarm gallig tingirt, Inhalt reichlich mit Jodoform gemischt. Linker Ventrikel contrahirt, rechter etwas dilatirt, wenig geronnenes Blut. Der Oesophagus ist bis zum Schlunde mit Jodoformemulsion gefüllt.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab: Fettige Degeneration des Herzmuskels und der Nieren; starke peripherische Verfettung der Leber.

Gegen das Ende waren noch einige Cubikcentimeter flüssigen Kothes entleert worden. Der Urin, ca. 400 ccm, war hell, er enthielt weder Gallenfarbstoff noch Album. Reaction alkalisch. Mit Wasser auf 800 ccm verdünnt, ergaben 100 ccm 0,02667 g Jod, wovon nur minimale Spuren als Jodat ausgeschieden worden waren. Die Asche derselben Menge enthielt 0,02927 g Jod, also wurden durch den Urin im Ganzen 0,23416 g Jod ausgeschieden, und zwar hauptsächlich als Jodalkali, entgegen der überall in der Literatur zu findenden Anschauung, dass bei toxischer Wirkung von Jodoform nur minimale Mengen anorganisch gebunden im Harn ausgeschieden würden.

Vom Rücken der Thieres waren ungefähr 2 g Haare verascht worden; sie gaben minime Jodreaction, ca. 30 g von den Haaren befreite Haut ergab 0,00127 g Jod nach ihrer Veraschung.

Eine narkotische Wirkung des Jodoforms wurde also beim Hunde schon eine Stunde nach dem Einführen beobachtet.

Binz, Archiv für Anatomie und Physiologie. Bd. XCVIII. S. 389, hat aber eine narkotische Wirkung bei Versuchen mit jodsaurem Natron beobachtet, das schon in mässigen Gaben (besonders bei Hunden) das Sensorium afficirt, in grösseren Dosen das respiratorische Centrum deprimirt, bei allzugrossen Gaben Herzlähmung hervorrufen soll.

Binz betrachtet die narkotische Action als Folge des im Organismus freiwerdenden Jodes, das auf Ganglienzellen (gerade wie eine verdünnte Jodlösung unter dem Mikroskope) in statu nascendi bräunend wirkt.

Zum Vergleiche mit den von mir beobachteten Erscheinungen nach Jodoformintoxication bei Säugethieren möchte ich noch die Beobachtungen, die Rummow hierbei gemacht und mitgetheilt hat, erwähnen.

Bei Hunden, schreibt er (Compt. rendus), werden nach 0,3—1,0 g Jodoform intern die Herzbewegungen um die Hälfte ihrer Zahl herabgesetzt, bei gleichbleibendem Rythmus und Energie, sowie bei leichter Steigerung der Athemfrequenz und des Blutdrucks; 2,0—4,0 machen Pulsfrequenz und Blutdruck sinken, welch letzterer nach 4—5 Stunden wieder auf die Norm oder darüber steigt, auch kommen anfallsweise Steigerungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks vor. Bei durchschnittenem Vagus wirkt Jodoform auf das Herz nicht.

Die Nebenwirkungen, so schreibt er weiter, treten nicht bei subcutaner Application zu Tage, erst bei Einbringung in den Magen oder in die Bauchhöhle. 3,0 g bewirken bei Säugethieren zuerst tiefen Schlaf, allgemeine Schwäche, wenig ausgesprochene allgemeine Anästhesie, Abnahme der Haut- und Sehnenreflexe. Auf diese Periode, in welcher die Reizbarkeit der Hirnrinde herabgesetzt ist, folgt eine Periode spasmotischer Paraplegie mit Contractur der vorderen und Extension der hinteren Extremitäten, Zittern nach Locomotionen, Steigerung der Sehnenreflexe bei wenig veränderter Sensibilität und fortdauerndem Bewusstsein. Mässige Pupillenerweiterung, permanente Erectionen mit Oedema praeputii, Neigung zum Rückwärtsgehen oder

Drehen im Kreise. In der dritten Periode kommt es zu wiederholtem Schreien, tetanischen Contractionen und allgemeinem Tetanus, Tendenz zum Drehen, mühsame Athmung, Mydriasis, schliesslich zum Tode in einem heftigen convulsivischen Anfall.

Verhalten des Blutes bei Jodoformintoxication.

I.

Verschiedene Male wurden post mortem ca. 2 ccm Blut eines an Jodoformintoxication gestorbenen Kaninchens im Reagensglas auf seinen Gehalt an anorganisch gebundenen Jodes untersucht, jedoch mit der üblichen Methode, Schwefelkohlenstoff, Schwefelsäure und Nitrit, keine Reaction erhalten. Die gleiche Menge verascht, ergab deutliche Jodreaction.

II.

Auch quantitativ wurde der Jodgehalt des Blutes ermittelt, wie aus Versuch II, Reihe der Ausscheidungsversuche und Versuch VII derselben Reihe hervorgeht.

Bei dem einen Versuch enthielten 35 g Blut eines Kaninchens, das 2 g Jodoform innerlich bekommen hatte und 24 Stunden später gestorben war, zu dieser Zeit entnommen, nur etwa 1 mg Jod (in der Asche), was sich auf die gesammte Blutmenge auf ungefähr 5 mg berechnen lässt.

Im anderen Falle gab eine bestimmte Blutmenge, als die Ausscheidung von Jod bereits beendet war, eines mit 0,5 g Jodoform gefütterten Kaninchens noch äusserst geringe, jedoch deutliche Jodreaction.

III.

Zwei Kaninchen erhielten um 2 Uhr Mittags je 2 g Jodoform. pulv. und zwar das eine per os, das andere subcutan in Oel gelöst. Vor der Fütterung und alle zwei Stunden nach derselben wurden aus der Ohrvene beider Thiere Blut entnommen und üblicher Weise davon mehrere Deckglaspräparate angefertigt, die mit Hämalaun und Eosin gefärbt wurden.

In sämmtlichen Präparaten des nach Verlauf der ersten zwei Stunden entnommenen Blutes beider Thiere machte sich eine auffallend starke Leukocytose bemerkbar. Ich zählte unter anderem in einem Gesichtsfelde bis zu 27 polynucleäre Leukocyten. Die Erythrocyten waren etwas in ihrer Gestalt verändert (beginnende Stechapfelform?) und zeigten keine Neigung zu Geldrollenbildung.

In den um 6 Uhr entnommenen Präparaten hatte die Leukocytose entschieden abgenommen. Die rothen Blutkörperchen zeigten fast alle ausgesprochene „Stechapfelform" und sonstige Degenerationserscheinungen.

Die Blutuntersuchung um 10 Uhr Abends ergab entschieden weniger weisse Blutkörperchen als die normalen Blutpräparate zeigten.

Was nun die beobachtete Stechapfelform betrifft, so handelt es sich hier wohl um Kunstproducte, trotz sorgfältiger Anfertigung der Präparate, zumal da ein am anderen Morgen aus normalem Kaninchenblut nach derselben Methode angefertigtes Präparat auch einige Stechapfelformen aufwies. Eigenthümlich ist nur, dass ich in den ersten normalen Präparaten dieser Reihe völlig den gesunden Verhältnissen entsprechende Blutkörperchen fand.

Auch Herr Prof. Dr. E. Grawitz, der die Liebenswürdigkeit hatte, meine Präparate zu prüfen, erklärt diese Degenerationserscheinungen als wahrscheinlich bei der Behandlung entstehende Kunstproducte.

Rummow (Comptes rendus, XCVI, No. 16, p. 1163) hat allerdings dieselben Erscheinungen an den rothen Blutkörperchen nach Jodoform-einfuhr in den Organismus beobachtet, und gebraucht er dafür den Ausdruck „framboiser", der sich ungefähr mit unserer „Stechapfelform" (= brom- oder himbeerartig) deckt.

Klar geht jedoch aus einer Vergleichung dieser Präparate hervor, dass nach Jodoform-Application zuerst eine bedeutende Vermehrung, dann aber eine bedeutende, unter die Norm herabgehende Verminderung der weissen Blutkörperchen, und zwar der polynucleären Leukocyten, eintritt.

Ueber die Einwirkung von Jodoform auf die weissen Blutkörperchen findet sich in einer Arbeit von Binz (Archiv für Pathologie und Physiologie. Bd. XCVIII. H. 3. S. 389) folgende Mittheilung: „dem Jodoform kommt eine behindernde Einwirkung auf die Auswanderung weisser Blutkörperchen zu (Versuch am Froschmesenterium angestellt), welche nicht eintritt, wenn man eine im Dunkeln bereitete ölige Jodoformlösung benutzt und das Froschpräparat mehrere Stunden lang in einem ganz dunklen Raume hält, so dass die unter dem Einfluss von Licht stattfindende Abspaltung von Jod dabei von wesentlicher Bedeutung ist. Jodoformdämpfe lähmen ausserhalb des Organismus die Leukocyten und vernichten dieselben unter dem Einflusse des Tageslichtes. Das Gleiche findet auch in den Blutgefässen statt, wo das freie Jod die zarte Wand durchdringt und die an derselben festsitzenden Blutkörperchen lähmt, ohne dass die Wand selbst irgendwie alterirt erscheint. Im Organismus wird der fehlende Einfluss des Lichtes durch die Gewebe geliefert, da völlig unzersetzte Jodoformlösung im Dunkeln mit Leberparenchym digerirt, sich rasch zersetzt und Jod frei werden lässt".

v. Hofer sah bei subcutaner Injection von Jodoform bei Kaninchen regelmässig Verminderung der rothen Blutkörperchen von mehr als über die Hälfte eintreten (Wiener med. Wochenschrift. 38. S. 857. 1882). Während bei Kaninchen constant eine Hypoglobulie nach Einverleibung von Jodoform eintrat, fand er bei syphilitischen Menschen zuerst eine bedeutende Vermehrung der rothen Blutkörperchen, und erst nach Einspritzung einer noch grösseren Menge von Jodoform trat Hypoglobulie ein.

IV.

Die spectroskopische Untersuchung des Blutes eines mit 2,0 g Jodoform vergifteten Kaninchens ergab 4 Stunden nach der Application nichts anormales; Methämoglobinbildung war nicht vorhanden.

V.

Mittels des „Hämophotograph" von Prof. Gärtner wurde auf photographischem Wege der normale Hämoglobingehalt des Kaninchenblutes im Mittel auf 50 pCt. festgestellt (nach der dem Apparate beiliegenden Tabelle).

Nachdem der Hämoglobingehalt des Blutes eines Kaninchens von 1450 g auf 47 pCt. (= 43 Farbenton) am Morgen festgestellt worden war, bekam dieses Thier 2 g Jodoform per os. Alle zwei Stunden wurde Blut aus einem Ohrgefäss entnommen und in oben angegebener Weise der Hämoglobingehalt bestimmt.

Es ergiebt sich Folgendes:

9 Uhr	Vormittags (normal) .	43 Farbenton	=	47 pCt. Hämoglobingehalt
11 ,,	,, . . .	39 ,,	=	36 ,, ,,
1 ,,	Mittags	32 ,,	=	24 ,, ,,
$3^1/_2$,,	Nachmittags . . .	15 ,,	=	auf der Tabelle nicht mehr angegeben, jedenfalls kleiner als 20 pCt.
$6^1/_2$,,	Abends	35 ,,	=	28 pCt. Hämoglobingehalt.

Letzte Blutprobe war einem Gefäss des Unterhautzellgewebes entnommen worden, da die Ohrgefässe kein frisch quellendes Blut mehr lieferten.

Am anderen Tage wurde ein Controlversuch an einem ebenfalls mit 2 g gefütterten Kaninchen gemacht. Es ergab sich:

10 Uhr	Vormittags (normal) .	45 Farbenton	=	53 pCt. Hämoglobingehalt
12 ,,	Mittags	35 ,,	=	28 ,, ,,
3 ,,	Nachmittags . . .	36 ,,	=	30 ,, ,, .

Da nun diese Resultate sicher etwas unter dem Umstande leiden, dass das Blut peripherisch entnommen und untersucht wurde, so wurde nach der letzten Untersuchung dem Thiere eine Canüle in das Herz gestossen und das hervorquellende Blut in derselben Weise geprüft. Es ergab sich:

$3^1/_2$ Uhr Mittags: 38—39 Farbenton = 36—38 pCt. Hämoglobingehalt des Blutes.

Aus diesen Untersuchungen geht mit Sicherheit hervor, dass Jodoform den Hämoglobingehalt des Blutes schon nach kurzer Zeit um mehr als $^1/_3$ verringert.

VI.

Verhalten des Blutdruckes bei Jodoformintoxication.

Nachdem bei einem Kaninchen die Carotis freigelegt und eine Glascanüle in dieselbe eingeführt worden war, wurde das Thier, um den Blutdruck zu ermitteln, an den Sphygmomanometer gelegt.

Hierauf bekam das Thier 3 g Jodoform. pulv. in Emulsion per os eingeführt. Es ergaben sich keine Besonderheiten.

Bei diesem Versuche wurde ausser einem leichten Sinken des Blutdrucks nichts Auffallendes beobachtet, so dass ich von weiteren derartigen Versuchen Abstand nahm.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nun die von mir hierbei gewonnenen Resultate kurz zusammenfassen:

I. Bei Einführung von Jodoform in den Magen eines Kaninchens wird Jod durch den Harn ausgeschieden u. zw. hauptsächlich in anorganischer Verbindung als Alkalijodid und -Jodat, gleichgültig, ob die eingeführte Dosis tödtlich wirkt oder nicht. Selbst bei Einführung grösserer Mengen wird am ersten Tage, wo die Jodausscheidung ihren Höhepunkt erreicht, im Mittel nur 0,25 g Jod durch den Harn ausgeschieden. Die Jodausscheidung selbst durch den Harn dauert 6 bis 7 Tage und zwar ist so lange noch Jod in der Asche nachweisbar. Die Ausscheidung anorganisch gebundenen Jodes hört schon nach 3 bis 4 Tagen auf.

II. Die Ausscheidung von Jod nach Jodoformeinführung durch die Faeces dauert durchschnittlich doppelt so lange. Jedoch werden durch den Koth nur minime Spuren von Jod ausgeschieden.

III. Jodoform als solches wurde weder im Harn noch in der Exspirationsluft gefunden.

IV. Auf die mit der Jodoformgabe eingeführte Jodmenge berechnet, lassen sich nur einige 60 pCt. wieder nachweisen.

V. Jod scheint bei Jodoformintoxication durch die Haut (Schweiss) und die Haare wegzugehen.

VI. Die Jodausscheidung durch den Urin nach Jodoform-Application beginnt am frühesten bei interner Application von Jodoform. Erst später tritt Jod im Urin auf, wenn Jodoform in Oel subcutan applicirt wird, noch später aber, wenn es ohne Oel unter die Haut gepackt wird.

VII. Die ersten anorganischen Verbindungen von Jod nach Einführung von Jodoform in den thierischen Organismus, die im Harn auftreten, sind Alkalijodide; erst etwas später werden Jodate gebildet.

VIII. Jodoform ist ein starkes Diureticum.

IX. Jodoform wirkt stark toxisch und zwar liegt die letale Dosis für Kaninchen zwischen 1,0—2,0 g.

X. Bei Hunden wirkt Jodoform narkotisch, nicht aber bei Kaninchen.

XI. Die Jodoformintoxication ist begleitet von schweren Athmungsstörungen, leichten Krämpfen und Lähmung. Die Reflexe werden stark herabgesetzt oder erlöschen ganz. Die Temperatur, die anfangs zu steigen scheint, sinkt gegen das Ende rapid. Die Sensibilität ist ziemlich normal. Bei chronischen Vergiftungen treten lang andauernde allgemeine Lähmungen in den Vordergrund. Der Tod tritt ohne besondere Begleiterscheinungen ein.

XII. Postmortal finden sich in Herz und Nieren fettige Degeneration, während die Leber mehr fettig infiltrirt ist, in besonders hohem Maasse an der Peripherie.

XIII. Im Blute befindet sich bei Jodoformintoxication sehr wenig Jod, und zwar nur organisch gebunden. Der Hämoglobingehalt wird durch Jodoform bedeutend vermindert; die weissen Blutkörperchen werden anfangs vermehrt, später aber vermindert sich ihre Zahl bedeutend.

XIV. Bei Jodoformintoxication sinkt der Blutdruck etwas.

XV. Das Eiweissmolekül ist im Stande, Jodoform zu zersetzen. —

XXVI.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber den Einfluss verschieden temperirter Bäder und der Abreibung auf die Athemcurve.

Von

Dr. **Ernst Sommer** in Winterthur (Schweiz).

(Mit 3 Curven im Text.)

Verhältnissmässig wenig Aufmerksamkeit hat, soviel ich die Literatur übersehe, der Einfluss hydriatischer Proceduren auf die Respiration gefunden. Insbesondere sind keine Untersuchungen in der Literatur zu finden, welche sich die Aufgabe gestellt hätten, die Athemcurve vor und während der Einwirkung hydriatischer Maassnahmen graphisch darzustellen und so zu ermitteln, inwieweit der Athemmechanismus durch derartige Eingriffe verändert wird.

Ich verdanke Herrn Geheimrath Brieger die Anregung zu diesem Thema und glaube, mit den folgenden Untersuchungen ein sehr wichtiges Capitel eröffnet zu haben. Denn es dürfte ein höheres Interesse bieten, das Verhalten der Athmung und speciell die mechanischen Verhältnisse derselben im Zusammenhang mit den Hülfsmitteln der modernen Wasserheilmethode zu studiren, als die bloss einseitige Beachtung der sphygmographischen Curve, deren Deutung bekanntlich im höchsten Grade unsicher ist.

Bei den im Folgenden geschilderten Versuchen bediente ich mich des Oehmke'schen Turgographen, welcher zwar von seinem Erfinder zur Pulsschreibung bestimmt ist, aber ebenso gut zur Registrirung der Athemcurve verwendet werden kann. Der Oehmke'sche Turgograph ist ein Pulsschreiber, welcher im Princip aus einem Riemen besteht, den man an einer beliebigen Stelle der oberen oder unteren Extremitäten um das ganze Glied herumlegt, worauf dessen Enden bei einer bestimmten Spannung gegen einander pulsiren, sodass man von einer beliebigen Stelle einer Extremität aus, sowie bei einer beliebigen Lage derselben, stets identische Pulscurven schreiben kann, eine Reihe von Vortheilen, welche er vor allen bekannten Sphygmographen voraus hat. Ich legte den Turgographen in der Höhe des unteren Sternalendes mit geringer Spannung um den Brustkorb herum an und erhielt so sehr genaue und verlässliche Athemcurven, welche auf ein Kymographium aufgezeichnet wurden. Der

Apparat blieb während der ganzen Dauer des Versuches an seiner Stelle liegen, und es wurde darauf geachtet, dass auch die Körperhaltung des Versuchsobjectes während aller Messungen möglichst die gleiche war, so dass man die unter verschiedenen Verhältnissen gewonnenen Curven sehr gut miteinander vergleichen kann.

Die auf solche Art erhaltenen Curven zeigen sehr deutlich den Verlauf der In- und Exspiration als grosse Wellen, in welchen sich sehr oft kleine Elevationen zeigten, welche den durch die Herzaction erzeugten Erschütterungen der Thoraxwand entsprechen.

Zu gleicher Zeit wurden mittelst eines Zeitschreibers auf die berusste Fläche Wellen geschrieben, deren Abstand je einer halben Secunde entspricht. Ich war demnach in der Lage, durch Ausmessung der Curven mit grosser Genauigkeit die Dauer einer ganzen Athmungsphase, sowie die Dauer eines Inspiriums und eines Exspiriums zu bestimmen. Es schien mir wichtig, in jedem Fall auch das zeitliche Verhältniss zwischen Inspirium und Exspirium, also einen Quotienten, zu bestimmen, den ich dadurch erhielt, dass ich die Dauer des Exspiriums durch diejenige des Inspiriums dividirte. Dieser Quotient ist natürlich grösser als 1, wenn das Exspirium länger ist als das Inspirium; im anderen Falle erhält man eine Zahl, welche null Ganze (0,...) und eine entsprechende Anzahl von Zehnteln etc. enthält.

Die Tiefe der Athmung wurde dadurch bestimmt, dass der Abstand des Gipfelpunktes der Curve von demjenigen Punkt, welcher den Beginn des Inspiriums anzeigte, gemessen und in Millimetern ausgedrückt wurde. Es ist selbstverständlich, dass diese Grösse nur einen relativen Werth hat und nur zum Vergleich verschiedener Phasen eines und desselben Versuches herangezogen werden könnte.

Da die Respiration ein durch den Willen beeinflussbarer Vorgang ist, zeigen die einzelnen Wellen, wie bekannt, nicht jene Regelmässigkeit, welche eine gesunde Pulscurve aufweist. Ich nahm deshalb jedes Mal das Mittel aus allen jenen Werthen, welche sich aus sämmtlichen, während einer Versuchsphase geschriebenen Wellen ergaben.

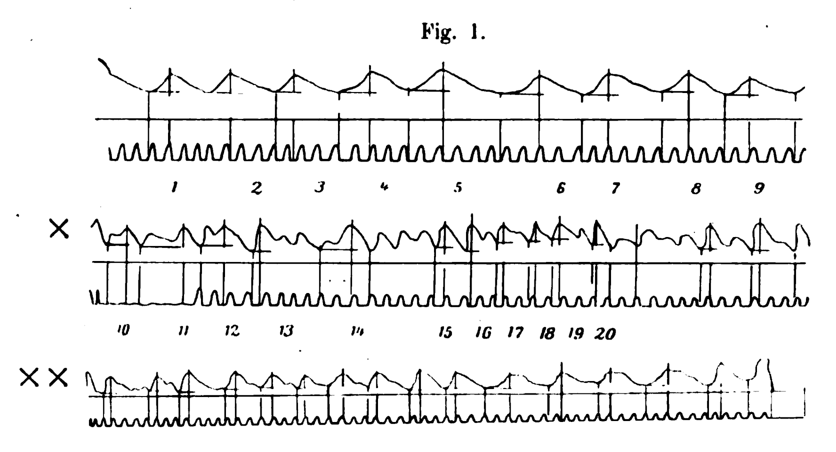
Die Untersuchungen, welche in diesem Aufsatz geschildert werden sollen, haben vor Allem den Zweck, principiell festzustellen, ob sich überhaupt in einem wärmeren oder kälteren Bade ausgiebige und charakteristische Veränderungen im Athemmechanismus wahrnehmen lassen. Ich begnügte mich daher vorerst damit, verschiedene Individuen in Bäder von 39° C., 34° C. und 25° C. zu bringen. Die Respiration wurde zuerst in einer leeren Wanne einige Zeit hindurch geschrieben, darauf das Individuum in eine mit dem entsprechend temperirten Wasser gefüllte Wanne gebracht, die Respirationscurve abermals aufgenommen und darauf, nach ungefähr 10—15 Minuten, der Rücken und die Extremitäten kräftig abgerieben, ohne die Lage des Badenden im Bade zu ändern; darauf wurden wiederum eine Reihe von Athmungscurven gezeichnet.

Beginnen wir mit der Schilderung des Einflusses des wärmsten, mit 39° C. temperirten Wassers.

Die Dauer der ganzen Respiration erleidet durch das warme Bad

keine wesentliche Veränderung. Wenn ich aus meinen Untersuchungen einen principiellen Schluss ziehen soll, dann tritt eine minimale Verlangsamung der Athmung durch ein warmes Bad ein. Die Dauer der Inspiration erwies sich bald als wesentlich verkürzt, bald als mässig verlängert. Hingegen war die Exspiration jedes Mal mässig beschleunigt. Der oben erwähnte Quotient ergab eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Inspirium und Exspirium in dem Sinne, dass die Inspiration im Verhältniss zur Exspiration während des Bades verkürzt war. Auch der Einfluss auf die Tiefe der Respiration ist nicht constant; die Versuchsindividuen athmeten im Bade bald etwas tiefer, bald wesentlich seichter.

Fig. 1.

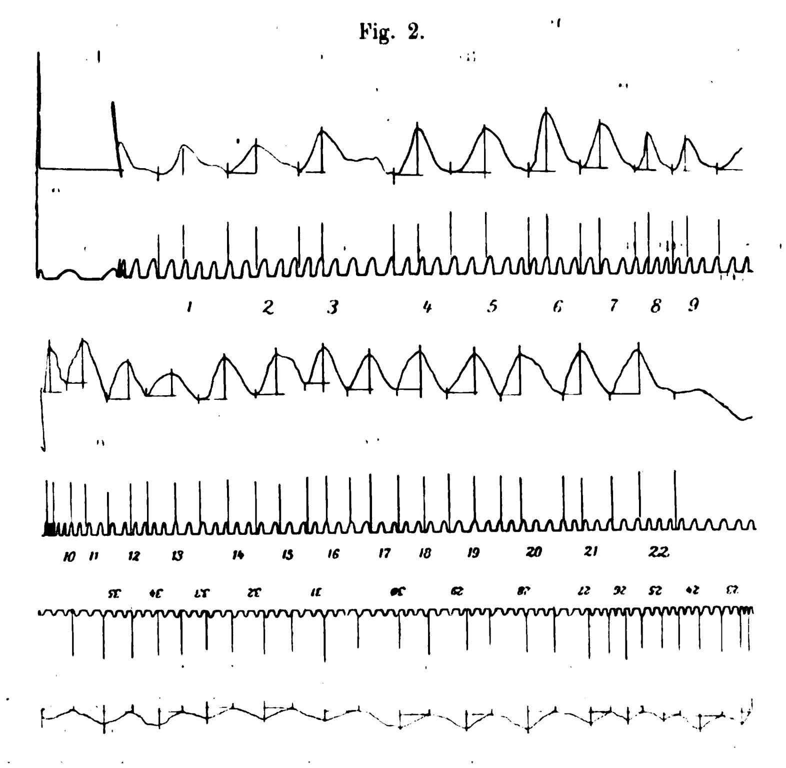


Eine merkwürdige Curve ist hier abgebildet (Fig. 1), welche zeigt, dass die von mir gewählte Versuchsanordnung eventuell interessante Aufschlüsse geben kann. Der Beginn der Curve stellt die regelmässige, aber rasche Athmung eines gesunden Individuums dar, welche ihren Charakter im Bade gänzlich verändert. Hinter × ist der Theil der Curve, welcher dem Bade entspricht und der anscheinend ganz unregelmässige, rasch aufeinander folgende niedrige Curvengipfel aufweist. Es ist hier offenbar der Einfluss starker, durch eine aufgeregte Herzthätigkeit bewirkter Erschütterungen der Thoraxwand wiedergegeben. Bei ××, wo die Abreibung stattgefunden hatte, tritt wieder ein regelmässigeres Verhalten der Respiration ein, was offenbar eine Folge der Abreibung ist, auf die ich später zu sprechen komme.

Der Einfluss eines Bades von 34° C. ist dem oben geschilderten durchaus ähnlich. Die Respiration wird durch dasselbe bald beschleunigt, bald verlangsamt. Das Inspirium hingegen wurde immer verlängert, das Exspirium immer verkürzt. Diese Verlängerung bezw. Verkürzung ist jedoch nur mässig, so dass der Quotient jedesmal nur eine kleine Verringerung erfuhr und niemals zu einer Umkehrung des Verhältnisses zwischen beiden Athmungsphasen führte, d. h., der Quotient blieb immer grösser als 1. Der Einfluss des Bades auf die Tiefe der Respiration war auch hier inconstant; die Athmung war im Bade bald tiefer, bald seichter. In Fig. 2 ist eine Curve dargestellt, welche unter den oben

geschilderten Verhältnissen aufgenommen wurde und den geringen Einfluss des Bades deutlich demonstrirt.

Fig. 2.



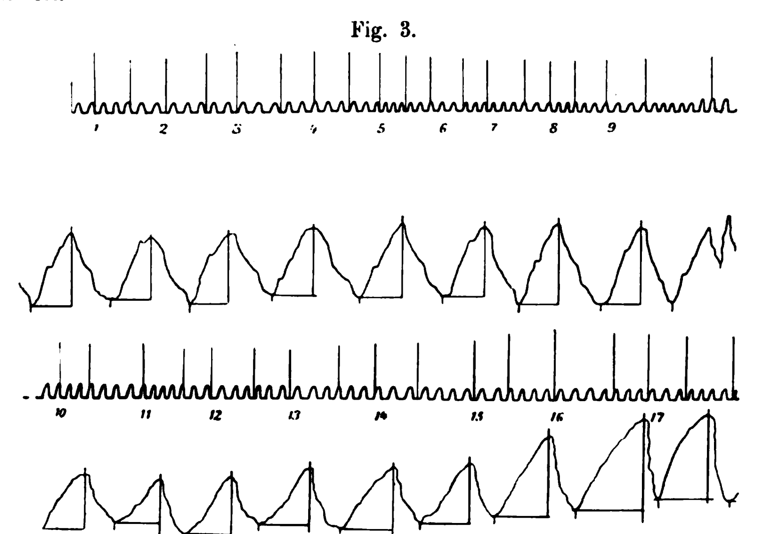
In einem kühlen Bad von 25° C. tritt eine Verlangsamung der Athmung ein. Die Dauer des Inspiriums ist wesentlich verlängert; das Exspirium bald verlängert, bald verkürzt. Das Verhältniss zwischen In- und Exspirium zeigte in meinen Versuchen regelmässig eine Verschiebung zu Gunsten des Inspiriums, d. h., der Quotient war im Bade stets kleiner als vorher; die Tiefe der Respiration nahm im Bade jedesmal ab. Die Curve in Fig. 3 bezieht sich auf ein Bad von 25° C.

Der Einfluss der Abreibung auf die Respirationscurve ist unter Umständen ein sehr starker, doch ist er bei den verschiedenen Temperaturen des Bades nicht gleich. Die Geschwindigkeit der Respiration wurde im 39° C.-Bad durch die Abreibung verlangsamt, jedoch nicht immer so sehr, dass die Athmung nach der Abreibung langsamer vor sich gegangen wäre als im unbeeinflussten Zustand. In dem Bad von 34° C. wurde die durch das Bad beschleunigte Athmung verlangsamt, die verlangsamte Athmung beschleunigt, und zwar so, dass die Athmung nachher jedesmal etwas langsamer vor sich ging als vor dem Bad. Die deutlichste Verlangsamung bewirkte die Abreibung in dem kühlen Bad von 25° C.

Die Dauer des Inspiriums wurde im Bad von 39° C. durch die Abreibung inconstant beeinflusst: der inspiratorische Curvenschenkel wurde nach der Abreibung bald steiler, bald flacher. Im Bade von 34° C. wurde das Inspirium nach der Abreibung jedesmal wesentlich

verlängert. Das Gleiche zeigte sich im kühlen Bad. Das Exspirium verhielt sich im Bad von 39° C. ebenfalls inconstant; im Bade von 34° C. war es hingegen stets verkürzt und im kühlen Bad wieder verlängert. Diese Verhältnisse kommen natürlich auch im Quotienten deutlich zum Ausdruck.

Fig. 3.



Am unregelmässigsten war der Einfluss der Abreibung auf die Tiefe der Respiration: Die Athmung wurde nach derselben bald ganz seicht, bald vertiefte sie sich sehr stark, wie dies besonders deutlich in Fig. 3 zum Ausdruck kommt, welche ich zu diesem Zweck hier abgebildet habe.

XXVII.

Ueber das Verhalten der Anspruchsfähigkeit des unter Digitaliseinfluss stehenden Herzens.

Eine Erwiderung gegen H. E. Hering.

Von

Kurt Brandenburg.

Wenn man mittelgrossen Fröschen 2 bis 3 mg Digitalin. pur. germ. Merck in 1proc. Lösung subcutan einspritzt, so findet man nach 12—24 Stunden am freigelegten Herzen neben den bekannten Zeichen der Digitaliswirkung, der gesteigerten Contractilität und der mässig verlangsamten Schlagfolge eine eigenthümliche Veränderung, nämlich eine erhebliche Abstumpfung des Herzmuskels gegen äussere Reize. Bei den in dieser Weise behandelten Fröschen gelingt es nur unter Anwendung verhältnissmässig starker Inductionsschläge von der Herzwand aus eine Zuckung auszulösen.

Diese meine Untersuchungsbefunde sind durch Curven erläutert (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53, Riegel-Festschrift), die die suspendirten Herzen der Digitalin-Frösche gezeichnet hatten, z. Th. an 3 bis 4 aufeinander folgenden Tagen und die das allmähliche Zunehmen der Abstumpfung in den ersten Tagen und das allmähliche Verschwinden der Abstumpfung des Herzmuskels in den späteren Tagen bewiesen. Zum Nachweis der Erscheinung wurden ungarische Frösche von mittlerer Grösse verwendet, die besser als die ganz grossen Thiere und als die kleineren dieser Herkunft die über mehrere Tage sich erstreckenden Untersuchungen am blossgelegten Herzen vertragen. Ungarische Frösche gebrauchte ich deswegen, weil an meiner Arbeitsstätte, dem Berliner physiologischen Institut, dieses Material vorwiegend benutzt wird und in grösserer Menge zur Verfügung steht.

Die Curven zeigen unwiderleglich, dass die Herzen der Digitalin-Frösche regelmässig, gleichmässig und kräftig in allen Theilen während der Tage der Untersuchung arbeiteten und keine Spur von Sterbeerscheinungen boten. Vielfach wurden die mit 2 bis 3 mg Digitalin behandelten Frösche, nachdem ihr blossgelegtes Herz 3—4 Tage nacheinander untersucht worden war, nach dieser Zeit aufgerichtet in ihrem Troge sitzend gefunden, da sie das lähmende Curare inzwischen ausgeschieden hatten.

Die erhebliche Abstumpfung des Herzmuskels gegen elektrische Reize ist eine Wirkungsweise des Digitalin, die zwar noch nicht von den ganz schwachen Gaben völlig deutlich ausgelöst wird, zu deren Erzeugung aber keineswegs tödtliche Gaben gehören. Im Gegentheil haben die so behandelten Froschherzen eine ungewöhnlich starke Lebenszähigkeit und schlagen länger und kräftiger, als bei den einfach curarisirten Thieren, wie ich auch in einer späteren Arbeit zeigen konnte, die die Eigen-

schaft des Digitalin behandelt, beim Froschherzen die selbstständige Erzeugung von Bewegungsreizen an der Grenze von Vorhöfen und Kammer anzuregen (Engelmann's Arch. f. Phys. 1904. Suppl. S. 213.)

Gegen meine Angaben wendet sich eine Arbeit aus dem Institut des Herrn Hering in Prag, die ebenso wie durch ihren Ton, so auch durch ihren Inhalt und die Art ihrer Beweisführung Erstaunen erregen muss. Die Beweisführung ist folgende: Herr Hering lässt in seinem Institut einer Anzahl von Sommerfröschen 3 mg Digitalin einspritzen und feststellen, dass fast alle Thiere sterben, nur einige wenige und zwar gerade die grösseren Thiere bleiben leben und sterben auch nicht, als die Einspritzung 2—3 Mal nacheinander wiederholt wird.

Diese Tabelle, so sagt die Arbeit, „spricht für sich selbst“ und „widerlegt die zur Kritik herausfordernden Untersuchungen Brandenburg's.“

Nun, jeder sollte es wissen, dass gegenüber gleichen Giftmengen die Frösche verschiedener Herkunft, verschiedener Jahreszeit und verschiedener Pflege recht verschiedene Thiere sind. Jeder logisch denkende Mensch schliesst aus der Tabelle, dass die Gabe von 3 mg Digitalin nur von den grösseren Thieren des Prager Instituts vertragen wird, und jeder erwartet, dass Herr Hering unter Verwerthung dieser Vorprüfungen jetzt Suspensionsversuche an Fröschen mittheilen lassen wird, die die Angaben Brandenburg's prüfen.

Aber nichts davon! Aus dem Umstand, dass alle kleineren Sommerfrösche des Prager Instituts nach 3 mg Digitalin sterben, wird gefolgert: also hat Brandenburg Sterbeerscheinungen vor sich gehabt, also hat er nichts anderes gezeigt, als was unter anderem Straub an den durch Antiarin sterbenden Herzen gefunden hatte.

Die Aufgabe des Untersuchers wäre es gewesen, nachdem er die Empfindlichkeitsgrenze seiner Frösche gegen Digitalin festgestellt hatte, die Thiere mit geeigneten Gaben zu behandeln und die Veränderungen an ihren Herzen mit der Suspensionsmethode zu prüfen. Unter diesen Umständen und bei gehöriger Beachtung meiner Angaben hätte er unfehlbar die von mir beschriebenen Erscheinungen finden müssen!

Da Hering aus meinen Curventafeln die Thatsache nicht hat herauslesen können, dass ich keine Sterbeerscheinungen vor mir gehabt habe, da er sich an den Tafeln von dem Auftreten und dem Verschwinden der Abstumpfung des Herzmuskels bei den regelmässig und kräftig und Tage lang gleichmässig schlagenden Herzen nicht hat überzeugen können, so würde auch die Mittheilung neuer Curven hier wenig nutzen. Ausserdem ist der Versuch, den ich in meinen Vorlesungen zeige, unter Berücksichtigung der von mir angegebenen Regeln so leicht anzustellen, dass sich Jeder jeder Zeit von der Wahrheit meiner Angaben überzeugen kann.

Dagegen will ich mich der Beweisführung meines Kritikers anpassen und seiner Tabelle eine andere gegenüberstellen, die ich an dem von mir benutzten Froschmaterial gewonnen habe (s. Tabelle).

Das Material, das meiner Tabelle zu Grunde liegt, entspricht demjenigen, an dem ich in früherer Zeit meine Untersuchungen im Wesentlichen angestellt hatte: es sind mittelgrosse, kräftige, ungarische Winterfrösche. Es genügte mir, nur die angegebene Zahl von Fröschen mit Digitalinlösungen zu spritzen. Nicht ein einziges Thier ist mir gestorben, auch nicht nach wiederholter Einspritzung von 3 mg Digitalin und selbst nicht nach 4 mg Digitalin.

Die Tabelle sagt also nur das, was ich nach der mehrtägigen Beobachtung und Registrirung der suspendirten Herzen in meinen früheren Untersuchungen annehmen musste, nämlich, dass die von mir verwandte Gabe von 2—3 mg Digitalin, die ich zur Auslösung der von mir beschriebenen Erscheinung der Abstumpfung des Herzmuskels nöthig hatte, eine für meine Thiere nicht tödtliche Dosis ist, und dass sie ohne dauernde Schädigung zu hinterlassen von meinen Fröschen gut vertragen wird.

Nummer	Gewicht	Subcutane Injection der 1 proc. Lösung von Digitalin pur. germ. Merck.			
		1. Injection	2. Injection	3. Injection	4. Injection
1.	130 g. 15. 12. schwach curarisirt. 16. 12. Herz suspendirt: Anspruchsfähigk. d. Kammer b. Rollenabst. 12 cm. d. Du Bois-Schlitteninduct. (1 Akkum.-Zelle von 2 Volt Klemmanspannung) Frequenz 40 in der Min.	17. 12. 12 h. a. m. : 6 Tropfen (3 mg) 18. 12. 10 h. a. m.: Anspruchsfähigk. d. Kammer: 4 cm, Rollenabst. Herz schlägt regelmässig u. in allen Theilen gleichmässig. Frequenz: 24 Schläge in der Minute.	19. 12. Herz schlägt gleichmässig und regelmässig. Frequenz: 28 Schläge i. d. Min. Tetanisirung einer Darmschlinge veranlasst. Umkehrung d. Rythmus (Blockfaserrythmus).	23. 12. Frosch nicht mehr gelähmt, sitzt aufgerichtet in seinem Trog.	—
2.	109 g	17. 12. 11 h 30 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	20. 12. 12 h a. m. 6 Tropfen (3 mg)	25. 12. 10 h a. m. 6 Tropf. (3 mg)	2. 1. 10 h. 10 a m. 6 Tropf. (3 mg)
3.	159 g	20. 12. 11 h 30 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	25. 12. 10 h a. m. 8 Tropfen (4 mg)	2. 1. 11 h a. m. 8 Tropf. (4 mg)	—
4.	115 g	20. 12. 11 h 40 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	25. 12. 10 h 30 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	2. 1. 10 h a. m. 6 Tropf. (3 mg)	—
5.	89 g	21. 12. 11 h 30 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	25. 12. 10 h 40 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	2. 1. 11 h 30 a. m. 8 Tropf. (4 mg)	—
6.	87 g	21. 12. 12 h a. m. 6 Tropfen (3 mg)	25. 12. 10 h 50 a. m. 6 Tropfen (3 mg)	2. 1. 11 h 40 a. m. 8 Tropf. (4 mg)	—
7.	113 g	22. 12. 11 h a. m. 6 Tropfen (3 mg)	26. 12. 11 h a. m. 6 Tropfen (3 mg)	2. 1. 12 h 8 Tropf. (4 mg)	—
8.	99 g	25. 12. 11 h a. m. 8 Tropfen (4 mg)	2. 1. 11 h 50 a. m. 8 Tropfen (4 mg)	—	—

Nun hat aber Herr Hering die von mir an Fröschen nachgewiesene herabsetzende Wirkung mässiger, nicht tödtlicher Digitalingaben auf die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels bei Warmblütern nachprüfen lassen und der Nachweis ist ihm nicht gelungen.

Ich bekenne, dass mich das nicht in Erstaunen setzt. Nicht aus dem Grunde, weil ich nicht der Ueberzeugung wäre, dass für das Warmblüterherz die gleiche gesetzmässige Wirkung genügend starker Digitalingaben bei geeigneter Versuchstechnik gefunden werden muss, sondern weil den Untersucher, der schon bei den leichter zu überschauenden Verhältnissen am Froschherzen die Erscheinung nicht hat finden können, beim Warmblüter noch viel grössere Schwierigkeiten daran verhindern müssen. Wie ich für den Frosch gezeigt habe, dürfen die Gaben nicht zu klein sein; es tritt die Wirkung auf Contractilität und Schlagfolge bei kleineren Dosen und frühzeitiger auf, als die abstumpfende Wirkung auf die Anspruchfähigkeit. Die Digitalinlösung muss subcutan einverleibt werden und niemals darf das Gift, das gewaltige unmittelbare und mittelbare Reizerscheinungen auf Herzmuskel und Herznerven auslöst, in die Gefässe selbst eingeführt werden, wie das in den Versuchen z. Th. geschehen ist.

Ich habe keine Ursache, auf die Warmblüter-Versuche an dieser Stelle näher einzugehen, da sie den experimentellen Theil meiner Arbeiten nicht weiter berühren.

Herr Hering vertritt die Ansicht, dass sich am Herzen das Reizleitungsvermögen, die Contractilität und die Anspruchsfähigkeit für Reize immer im gleichen Sinne ändern und hat diese Eigenschaften unter dem an sich recht ansprechenden Namen: „Reactionsfähigkeit“ zusammengefasst.

Solch ein Schlagwort sind nun die Ausdrücke: Anspruchsfähigkeit, Reizleitungsvermögen und Contractilität freilich nicht. Es waren Erfahrungsthatsachen, die

Engelmann dazu geführt haben, sie als einzelne Grundvermögen zu trennen. Denn sie ändern sich unabhängig von einander unter gewissen Einflüssen, zu denen die Einwirkung der Nerven auf das Herz, wie Engelmann gezeigt hat, gehört. Ferner beobachtet man, dass sich die Grundvermögen, die selbstverständlich unter einfachen Bedingungen vielfach in gleichem Sinne sich ändern, unter einander dissociiren und ungleichsinnig verändert werden unter dem Einfluss verschiedener Herzgifte. Zu diesen Herzgiften gehört, wie ich gezeigt habe, das Digitalin in nicht tödtlichen Gaben.

In vollem Widerspruch mit diesen Angaben steht die Lehre des Herrn Hering, dass sich die drei Grundvermögen stets in gleichem Sinne ändern. Diese seine Lehre von der Einheit der Herzvermögen ist mit meinen Untersuchungsbefunden nicht in Einklang zu bringen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Dynamik des Froschherzventrikels bei nicht tödtlicher Digitalisvergiftung.

Von

Walther Straub.

(Hierzu Tafel XXI und 10 Figuren im Text.)

Die vorliegende Untersuchung enthält die Analyse der Wirkung mehrerer Digitalisglykoside am Ventrikel des ausgeschnittenen Froschherzens auf Grund der gegenseitigen Beziehungen zwischen Füllung und Frequenz, Anfangsspannung und Pulsvolum (isotonische Zuckung), sowie Füllung und Druck (isometrische Zuckung).

Die Durchführung fusst auf den durch O. Frank's[1]) Untersuchungen festgestellten Principien der Dynamik des Herzmuskels, auf die ich zuvor noch genauer eingehen zu müssen glaube.

Frank hat die Herzthätigkeit rein mechanisch nach den Principien zergliedert, die Fick für die Thätigkeit des Skelettmuskels aufgestellt hat, und den Beziehungen der mechanischen Momente der Ruhe zu denen der Thätigkeit die Terminologie der Muskelmechanik angepasst.

Es ergab sich, dass für den Herzmuskel ebenso wie für den Skelettmuskel die Spannung in der Ruhelage maassgebend ist für den Grad der Thätigkeit in den beiden mechanischen Grenzfällen, der Thätigkeit unter Verkürzung ohne Spannungsveränderung (isotonische Zuckung) und der unter Spannungsänderung ohne Verkürzung (isometrische Zuckung). Die Beziehung der Verkürzungsgrösse (gemessen am Pulsvolum) zur Grösse der Ruhebelastung (Anfangsspannung, Füllung) für alle möglichen Werthe der letzteren nennt Frank „die Dehnungscurve der isotonischen Maxima", und die der Spannung zur Ruhebelastung „die Dehnungscurve der isometrischen Maxima". Die Beziehung der Ruhelänge der einzelnen Muskelelemente zur jeweiligen Anfangsspannung, die beim Skelettmuskel die „Dehnungscurve des ruhenden Muskels" ausdrückt, lässt sich bei dem rhythmisch thätigen Herzmuskel nicht erlangen; Frank hat an

1) O. Frank, Zur Dynamik des Herzmuskels. Z. f. Biol. 32. 1895. — Derselbe, Die Wirkung von Digitalis (Helleboreïn) auf das Herz. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München. 1897. II. — Derselbe, Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Z. f. Biol. 41. 1899.



ihrer Stelle die Beziehung der maximalen diastolischen Füllung zur Anfangsspannung, ausgedrückt durch die „Dehnungscurve der isotonischen Minima“, gesetzt.

Alle diese Beziehungen (Dehnungscurven) sind aus Reihenbeobachtungen zu construiren und nicht unmittelbar aus der registrirten Thätigkeit zu entnehmen.

Die natürliche Thätigkeit des Ventrikels erfolgt als Combination der eben mitgetheilten Beziehungen; sie beginnt isometrisch und endet isotonisch. Der Uebergangspunkt von einer Phase zur anderen ist scharf in der Oeffnung der Aortenklappen gegeben, von dem Moment an lastet auf dem Ventrikel der Blutdruck, gegen den dann die weitere Zuckung isotonisch erfolgt. Der maximale Druckwerth der isometrischen Phase wird also grösser sein als der Blutdruck. Unter Anlehnung an die Terminologie der Muskelmechanik verläuft demnach die natürliche Zuckung des Ventrikels als Unterstützungszuckung, wobei das unterstützende Moment die Aortenklappen sind, die in der Diastole den Blutdruck von den Ventrikelwänden absperren.

Die gegenseitigen Beziehungen zwischen Druck und Volum bei dieser Art von Zuckungen sind verwickeltere, Frank konnte indess darthun, dass die diese Beziehungen repräsentirende „Dehnungscurve der Maxima der Unterstützungszuckung“ zwischen den Dehnungscurven der isotonischen und isometrischen Maxima verlaufen muss.

Für die Beurtheilung der Wirkung eines Agens auf das als Organ functionirende Herz kommt von der Gesammtheit der durch die „Dehnungscurven“ bestimmten Möglichkeiten nur ein sehr geringer Antheil in Betracht, der begrenzt ist durch das Maximum an Druck, das in der Diastole das Maximum an Füllung erzeugt, d. i. nur der Anfangstheil der „Dehnungscurve der isotonischen Minima“, oder für die Organfunction die Druckmaxima der (isotonischen) Vorhofszuckung, also jedenfalls nur einige Millimeter Quecksilber.

Auch aus der Beobachtungsthatsache, dass in der Organfunction des Herzens Ventrikelfüllung und Pulsvolum nahezu identisch sind, lässt sich der Bereich des praktisch Verwirklichten von dem des theoretisch Möglichen trennen. Nach Frank (Die Wirkung von Digitalis, These 3) steigen nämlich die ausgeworfenen Volumina mit wachsenden Drucken, um später wieder abzunehmen. Es wird also nur der Anfangstheil der „Dehnungscurve der isotonischen Maxima“ bis höchstens zum Umkehrpunkt von praktischer Bedeutung sein.

In einer früheren Arbeit über das allgemein physiologische Verhalten des Ventrikelmuskels unter Digitaliswirkung[1]) habe ich festgestellt, dass die Digitalisglykoside die Erregbarkeit und die Erregung der Herzmuskelzellen herabsetzen, also eine negativ bathmotrope und negativ inotrope Wirkung äussern[2]). Ich habe erläutert, wie die negativ bathmo-

1) W. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarin's am ausgeschnittenen, suspendirten Froschherzen. A. f. exp. Path. u. Pharm. 45. S. 346.

2) Ich habe in der citirten Abhandlung die constatirte Einwirkung auf zwei Grundvermögen der Herzmuskelzellen im Sinne H. E. Hering's als zwei unlösbar

trope Wirkung zu einem Sinken der Frequenz der Pulse auf die Hälfte führen muss, und constatirt, dass man durch geeignete Dosirung diese Halbirung zum bleibenden Zustande machen kann. Die Halbirung kann, wie ferner gezeigt wurde nach den schon von Bowditsch constatirten und neuerdings von F. B. Hofmann[1]) genauestens analysirten Beziehungen zwischen Pausenlänge und Zuckungshöhe in der rhythmischen Thätigkeit, die gleichzeitig aufgetretene negativ inotrope Wirkung übercompensiren, was bei der Function des Herzmuskels im Organ eine Vermehrung des Pulsvolum bedeutet.

Es fragt sich nun, welche Bedeutung haben die beobachteten negativen Beeinflussungen zweier Grundeigenschaften des Herzmuskels für die Leistung des Organs, kann speciell mit ihnen ein Effect erzielt werden, der im Sinne der Heilwirkung der Digitalisglykoside als ein positiver aufzufassen ist.

Es erwuchs also die Aufgabe, im ganzen Verlaufe einer durch die Giftmenge bestimmten endlichen Zustandsänderung nach den Frank'schen Principien die mechanische Analyse der Ventrikelthätigkeit durchzuführen.

Um den Plan in möglichst einfacher Weise durchzuführen, habe ich blos zwei mechanische Momente verfolgt, nämlich einmal die Beziehung der Anfangsspannung zur Ventrikelfüllung (Dehnungscurve der isotonischen Minima) und dann die der Ventrikelfüllung zum Druckmaximum bei isometrischer Thätigkeit, also dem Falle der maximalen Kraftentfaltung (Dehnungscurve der isometrischen Maxima). Die erste Beziehung giebt Aufschluss über den zeitlichen Zustand der Elasticität des pulsirenden Ventrikels (aber nicht des ruhenden Herzmuskels [Frank]), die zweite, die der natürlichen Zuckung in bestimmter Weise coordinirt ist (s. o.), lässt die Kreislaufsänderungen bis zu einem gewissen Grade discutiren. Die Beziehung Druck : Pulsvolum bei isotonischer Thätigkeit habe ich nur für die niedersten Druckwerthe ermittelt, nämlich für jene, die zur Herbeiführung der maximalen diastolischen Füllungen nöthig wird, also einige Millimeter Quecksilber. Die Ermittlung der ganzen „Dehnungscurve der isotonischen Maxima" hätte eine complicirtere Apparatur verlangt und damit die Zuverlässigkeit der Resultate der lange dauernden Versuche beeinträchtigt.

Für einen Punkt der Vergiftung mit einem Digitalisglykosid — nämlich die Frequenzhalbirung durch Helleboreïn — ist die Untersuchung von O. Frank[2]) schon durchgeführt. Ich werde später eingehend auf diese Untersuchung zurückkommen.

Zur Durchführung des Programms habe ich mir eine specielle Versuchsanordnung ausgearbeitet, die von der Frank'schen äusserlich etwas abweicht. Sie soll zunächst ausführlicher besprochen werden, weil ich

---

miteinander verkuppelte Wirkungen aufgefasst. Inzwischen bin ich von der Stichhaltigkeit dieses toxikologischen Argumentes abgekommen und erkenne die Einwände von H. Meyer und N. H. Alcock (Engelmann's Archiv. 1903. 235) an.

1) F. B. Hofmann, Pflüger's Archiv. 1901. Bd. 84. S. 140.

2) O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München. 1897. S. 26 d. Sep.-Abdr.

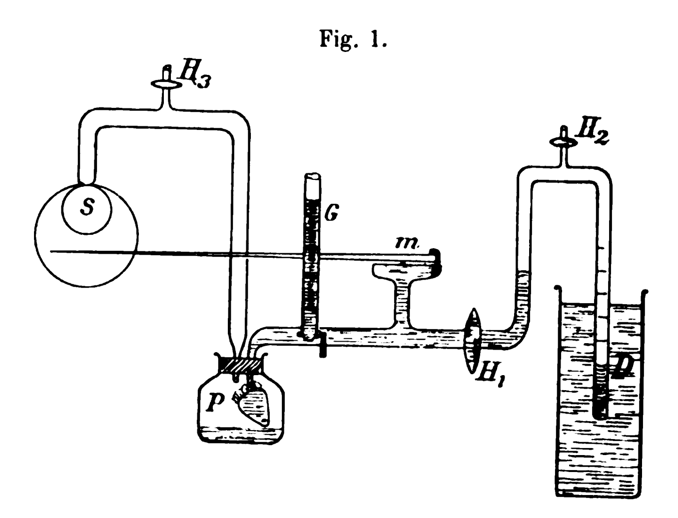


sie für geeignet erprobt habe, zur Prüfung des dynamischen Verhaltens des Herzens unter pharmakologischen Eingriffen.

Versuchsanordnung.

Es kam darauf an, den Verlauf der Vergiftung durch Dosirung zu beherrschen und einen durch ein bestimmtes Symptom gekennzeichneten Punkt mit Sicherheit zu erreichen. Als diesen Punkt wählte ich den Eintritt der Halbirung. Dabei leitete mich die chemische Vorstellung, dass mit dem Einbringen des Giftes in den Organismus oder das System, in dem das isolirte Organ arbeitet, ein Wandern des Giftes in das Herz vor sich geht, wobei schliesslich ein Gleichgewichtszustand erreicht wird, bei dem alles oder fast alles Gift im Herzen enthalten ist, so dass also die Tiefe der Vergiftung von der absoluten Menge des Giftes bedingt ist. Demgemäss hat die Concentration blos die Bedeutung eines Geschwindigkeitsfactors. Zur Erreichung des oben angedeuteten Zweckes ergiebt sich die Forderung, die gewählte Dosis in nicht zu starker Verdünnung wirken zu lassen, m. a. W. das im System befindliche Flüssigkeitsquantum gering zu halten. Ich bin schliesslich mit 5 ccm Ringer'scher Lösung ausgekommen, ein Werth, der der absoluten Blutmenge der verwandten Frösche ziemlich nahe kommen dürfte.

Fig. 1.



Der von mir verwandte, in Fig. 1 schematisch dargestellte Apparat ist in der Idee genau dasselbe wie die Frank'sche Versuchsanordnung (O. Frank: Die Wirkung von Digitalis etc. S. 15 d. Sep.-Abdr.). Der Ventrikel arbeitet dauernd mit dem im Röhrensystem enthaltenen Quantum Flüssigkeit. Das Herz ist in einem Luft-Plethysmographen; die Anfangsspannungen werden erzeugt und variirt durch Heben und Senken des Flüssigkeitsgefässes D bei geschlossenem Hahn H_2 und offenem Hahn H_1; wird durch Schluss des Hahns H_1 in Diastole des Ventrikels die Flüssigkeit gegen D hin abgesperrt, so erfolgt die nächste Zuckung isometrisch; der Druck wird durch das Gummimanometer M angezeigt. Die Aufnahme der Dehnungscurve der isometrischen Maxima erfolgt dann in

der Weise, dass man bei offenem Hahn H_1 das Gefäss D soweit senkt, dass eben keine Bewegung mehr in der Füllflüssigkeit erfolgt, dieser Stand wird als Anfangsspannung 0 notirt. Dann wird D um 1 cm gehoben, in Diastole Hahn 1 gesperrt und darauf die isometrische Zuckung bei Anfangsspannung 1 cm H_2O registrirt u. s. w. bis zu einer Anfangsspannung, die keinen sichtlichen Zuwachs an Pulsvolum mehr zur Folge hat. Die Volumschwankung des Ventrikels misst die Seifenblase S[1]), die mit dem Plethysmographeninneren communicirt. Steht Hahn 1 offen, so registrirt die Seifenblase die zu der betreffenden Anfangsspannung gehörende isotonische Zuckung, successives Heben des Gefässes D ergiebt dann den Anfangstheil der Dehnungscurve der isotonischen Maxima.

Die Bewegung der Seifenblase orientirt, wie bemerkt, über das Verhältniss des Pulsvolums zur Füllung und Anfangsspannung, d. h. den Verlauf der Dehnungscurve der isotonischen Maxima. Aus oben erörterten Gründen habe ich mit einer geringen Breite von Anfangsspannungen operirt, nämlich jener, die zur maximalen Füllung ausreichen. Da andererseits in meinen Versuchen diese Anfangsspannungen gleichzeitig die Belastungen bei der isotonischen Thätigkeit sind, könnte ich über den Verlauf der Dehnungscurve der isotonischen Maxima nur für ihren kleinsten, oben definirten Theil aussagen. Es hat sich herausgestellt, dass bei isotonischer Thätigkeit unter den kleinen Belastungen Pulsvolum und Herzfüllung auch während der Digitaliswirkung identisch sind, die Dehnungscurve der isotonischen Maxima in ihrem Anfangstheil also ungeändert verläuft. Ich nehme dieses practisch bedeutungslose Resultat vorweg und lasse im Folgenden die Dehnungscurve der isotonischen Maxima ausser Betracht.

In dem Rohr G ist die Giftlösung enthalten, die im gewünschten Moment nach Herstellung einer negativen Anfangsspannung zugelassen wird. (Nach Zugabe der Giftlösung muss natürlich eine neue Anfangsspannung 0 ermittelt werden.)

Die Verzeichnung der Manomoterausschläge und der Pulsation der Seifenblase erfolgte auf photographischem Wege, also ohne Arbeitsverlust durch Reibung, und zwar in vergrössertem Maassstabe durch Zwischenschaltung eines photographischen Objectivs zwischen Object und Rigistrirapparat. Die Aichung des Manometers geschah mit dem Quecksilbermanometer, die der Seifenblasenausschläge durch Aichungsblasen von bekanntem Gehalt, unter Controle durch Berechnung nach der Kugelinhaltsformel.

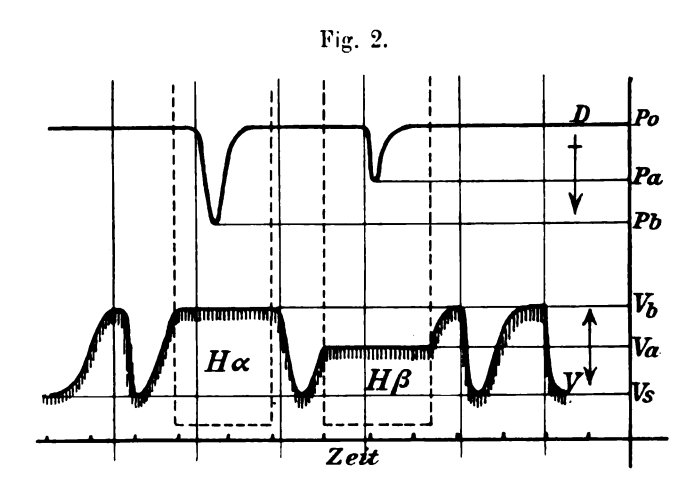
Die beiden Dehnungscurven wurden in folgender Weise ermittelt: Hahn H_1 offen; Anfangsspannung $= 1$ cm $H_2O = D_1$ verzeichnet 2 oder 4 isotonische Zuckungen, dann Hahn H_1 geschlossen, verzeichnet 1 isometrische Zuckung, Hahn H_1 wieder geöffnet und mehrmals einige isotonische Zuckungen, darauf dasselbe Verfahren mit Anfangsspannung

1) Ueber die Theorie und Praxis dieser von Garten in die physiologische Technik eingeführten Mess- und Registrirmethode siehe S. Garten: Ueber ein neues Verfahren zur Verzeichnung von Bewegungsvorgängen und seine Anwendung auf den Volumpuls. Pflüger's Archiv. 1904. Bd. 104. S. 351.



2 cm $H_2O = D_2$ u. s. f. Zum Schlusse Rückgang auf D_0. Die Controle des Grades der Entleerung bei den einzelnen Anfangsspannungen giebt der Vergleich des Standes D_0 mit den systolischen Seifenblasenständen bei den verschiedenen Anfangsspannungen, sind die Punkte D_0 und Systole D_n auf der aufgenommenen Curve auf gleicher Höhe, so waren Füllung und Pulsvolum identisch.

Fig. 2.



Die Fig. 2 giebt schematisch das Aussehen der auf dem photographischen Papier verzeichneten Vorgänge. Die obere Curve ist vom Druckhebel, der sich abwärts bewegt, gezeichnet, die untere vom tiefsten Punkte der Seifenblase, ihr Curvengipfel ist die maximale Diastole, das Thal die Systole des Herzens, der Vertikalabstand beider (V b—V s) die Differenz der Druckmesser zweier Kugeln, die auf gemeinschaftlichem Fusspunkt aufsitzen (S_1 und S_2 der Fig. 1). Ist Hahn H_1 offen, so verzeichnet bloss die Seifenblase, ist er geschlossen, bloss der Druckhebel, dabei giebt der Stand der Seifenblasencurve die Angaben für den Herzinhalt. Ist der Hahn H_1, wie beabsichtigt, im Momente der stärksten Diastole geschlossen worden, so ist der Stand der Blasencurve derselbe wie vorher bei der Diastole unter isotonischer Thätigkeit. Damit hat man die Controle darüber, ob der Hahn H_1 im richtigen Moment geschlossen wurde, denn im anderen Falle würde der Stand des Blasenscheitelpunktes ein tieferer sein (vergl. die Felder $H\alpha$ und $H\beta$ der Fig. 2). $H\beta$ ist Schluss des Hahnes H_1 bei unvollendeter Diastole, das Herz arbeitet mit geringerer Füllung, die isometrische Zuckung fällt niedriger aus.

Anmerkung. Einige der mitgetheilten Versuche, und zwar die mit Antiarinvergiftung, wurden unter constanter, maximaler Füllung bewirkender Anfangsspannung durchgeführt und die Füllungen durch Abdrehen des Hahns H_1 während verschiedener Momente der Diastole variirt. Dabei bekommt man natürlich bloss die Dehnungscurve der isometrischen Maxima, und zwar nur in Bezug auf die Füllung, nicht aber auf die messbare Anfangsspannung, während die Dehnungscurve der isotonischen Minima nicht zu erhalten ist.



Zur leichten Feststellung der correspondirenden Punkte der über einander verzeichneten isotonischen und isometrischen Curve habe ich nach S. Garten's[1]) Vorgang durch einen Epikotister Verticallinsen erzeugt, die gleichzeitig als Zeitmarken gelten können. Ein horizontales Liniensystem in Millimeterabständen lieferte die Graduirung einer Cylinderlinse (s. Garten ibidem).

Die Geschwindigkeit der Zustandsänderung während der Contraction, also die Curvenform, blieb im Laufe der ganzen Untersuchung unberücksichtigt. Es wurden bloss Maxima und Minima verzeichnet.

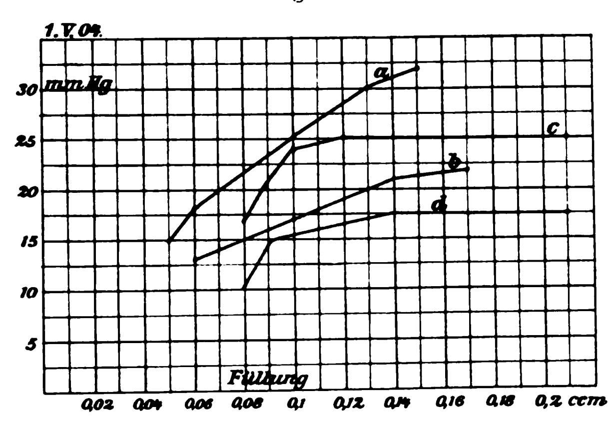
Herrn cand. med. G. Boehm bin ich für freundliche Assistenz zu Dank verpflichtet.

I. Versuche mit Antiarin.

1. Versuch vom 1. Mai 1904. Angewandte Giftmenge 0,00001 g. Während des ganzen Versuchs constante Anfangsspannung von 3 cm H_2O-Druckhöhe. Variation der Füllung durch Schluss von Hahn H_1 zu verschiedenen Zeiten des Ablaufs der Diastole. Die Vergiftung ist eine tödtliche, zum systolischen Stillstand führende.

a) Normal. Füllungen	0,05	0,06	0,10	0,13	0,15 ccm	
Dazu Drücke der isometrischen Maxima	15	18	25	30	32 mm Hg	
b) 3 Min. nach Einbringung des Giftes in das System.		0,06	0,10	0,14	0,17 ccm	
		13	17	21	22 mm Hg	
c) 10 Min. später, kurz nach der Rhythmushalbierung.	0,01	0,08	0,09	0,10	0,12	0,21 ccm
	12	17	21	24	25	25 mm Hg
d) 5 Min. später	0,08	0,09	0,14	0,20	0,21 ccm	
	10	15	17	17	mm Hg	

Fig. 3.



Dehnungscurven der isometrischen Maxima im Verlaufe der Antiarinvergiftung. c und d nach Halbirung.

1) S. Garten, Abhandlungen der Königl. Sächs. Gesellsch. der Wissensch. Math.-phys. Klasse. 1901. Bd. 26. S. 335.

Resultat: Noch vor Eintritt der Halbirung sinken die isometrischen Maxima gleicher Füllungen. Mit dem Eintritt der Halbirung steigen die isometrischen Maxima im Vergleich zu denen der Vorperiode, erreichen aber nicht die Werthe der Normalperiode. Innerhalb der Thätigkeit im Halbrhythmus sinken die isometrischen Maxima weiterhin.

Die maximalen Füllungen haben im Laufe der oben mitgetheilten Stadien absolut zugenommen (von 0,15—0,20). Später nahmen sie in dem Maasse ab, als der Vergiftungszustand sich dem systolischen Stillstand nähert (von 0,20—0,05 ccm beobachtet). In Fig. 3 sind die oben unter a—d mitgetheilten Stadien der Vergiftung graphisch zusammengestellt, sie zeigt, wie das Sinken der Dehnungscurve der isometrischen Maxima (a, b) durch die Halbirung vorübergehend unterbrochen wird (c und d), dabei aber gleichzeitig die absoluten Füllungsmaxima wachsen und zwar anscheinend continuirlich, bis zu dem bei c erreichten Maximum.

2. Versuch vom 30. April 1904. Angewandte Giftmenge 0,000003 g Antiarin (also ca. 1/3 der des vorigen Versuchs), Versuch mit constanter Anfangsspannung. Vergiftung noch tödtlich.

a) Normal. Füllungen	0,01	0,05	0,07	0,08	0,10 ccm	
Dazu Drücke der isometrischen Maxima	4	24	40	46	48 mm Hg	
b) 3 Min. nach Vergiftung		0,06	0,09	0,12	0,14	0,16 ccm
		28	36	38	40	42 mm Hg
c) 10 Min. nach Vergiftung (Halbirung)			0,07	0,11	0,16 ccm	
			34	40	54 mm Hg	
d) 20 Min. nach Vergiftung		0,04	0,05	0,10 ccm		
		16	20	28 mm Hg		

Fig. 4.

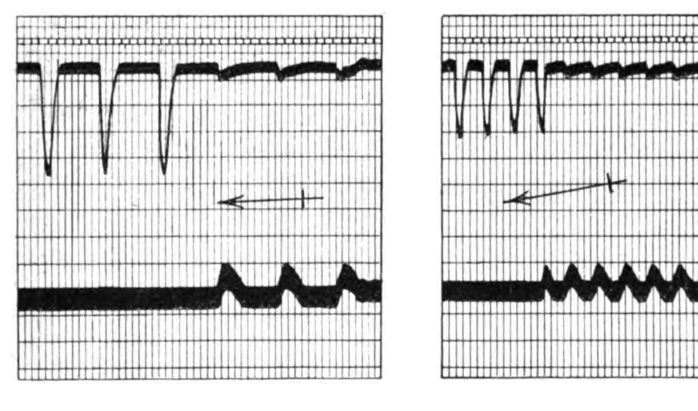
Dehnungscurve der isometrischen Maxima während der Antiarinvergiftung. c im Beginn des Halbrhythmus.

Resultat: Die ebenfalls noch tödtlich verlaufende Vergiftung, deren Einzelheiten in Fig. 4 graphisch dargestellt sind, hat bezüglich

der Dehnungscurven der isometrischen Maxima dieselbe Gesetzmässigkeit, wie bei der dreifach stärkeren Vergiftung erzielt (d. h. Sinken der Dehnungscurve: vergl. a mit c und d).

Die Pulsvolumina bei constanter Anfangsspannung haben dauernd zugenommen. Dabei ist jedoch in Abschnitt c eine Besonderheit zu Tage getreten: es treten kurz nach der Halbirung höhere, absolute Druckwerthe der isometrischen Zuckung auf, als in der Norm. Die Füllungen bei denen diese übernormalen Druckwerthe auftreten, sind gleichfalls grösser, als die des Normalzustandes. In der weiteren Verfolgung dieser Erscheinung constatirte ich, dass sie jedesmal zu beobachten ist, wenn man bei schwachen Vergiftungen, kurz nach eingetretenem Halbrhythmus, die Curven aufnimmt. Sie ist ferner nur bei den Füllungsgraden vorhanden, die absolut grösser sind, als die maximalen der Normalperiode. In der Fig. 5 sind zwei Momente aus einem zur Erforschung der Bedingungen des Phänomens angestellten Versuch abgebildet. Die obere Curve ist vom Druckhebel geschrieben, die untere vom Scheitelpunkt der

Fig. 5.



Halbrhythmus. Normal.

Zunahme der isometrischen Maxima gleichen Füllungsdruckes bei Zunahme der Füllung im Halbrhythmus.

Seifenblase. (Man sieht, wie im Halbrhythmus die Volumina grösser sind, wie vorher, und gleichzeitig die zugehörigen Drucke wachsen.) Bei den Füllungszunahmen, die vor der Halbirung schon im Normalrhythmus auftreten, ist die Erscheinung nicht zu finden. Die Bedingungen des Zustandekommens sind also Pausenvergrösserung und Füllungszuwachs und die Erscheinung direkt eine Folge der Halbirung und erst indirekt eine der Vergiftung.

Die folgenden Versuche sind unter Variation der Anfangsspannung mit Hülfe des Gefässes D (Fig. 1) angestellt, ergeben also auch die Dehnungscurven der isotonischen Minima.

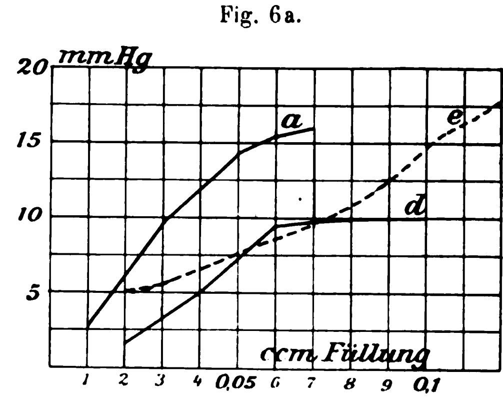
Versuch 3 vom 6. Mai 1904. Angewandte Giftmenge 0,000006 g Antiarin.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5	6 cm H_2O
a) Normalzustand. Diastolische Füllung[1]	0,01	0,02	0,03	0,05	0,06	0,07 ccm
Druck	2,5	5	9	14	16	17
b) 1 Min. nach Vergiftung	0,01		0,03	0,05	0,06	0,08
	3		7	12	15	18
c) 3 Min. später	0,02	0,05	0,06	0,07	0,08	0,10
	4	8,5	10	11	12	17
d) 3 Min. später	0,02	0,04	0,06	0,08		0,10
	3	5	9	10		10
e) 3 Min. später. Halbirung vollendet.	0,02	0,08	0,10	0,12	0,12	0,12
	5	11	15	18	16	14[2])
f) 4 Min. später	0,03	0,06	0,10	0,11	0,12	0,12
	6	11	15	17	18	15

Resultat: Die Dehnungscurve der isotonischen Minima sinkt im Laufe der Vergiftung in der angewandten Belastungsbreite von 0—6 cm H_2O dauernd bis zu einem Maximum. Die Dehnungscurve der isometrischen Maxima verhält sich wie früher; Abschnitt c, 4 zeigt die bei dem vorigen Versuch 2 discutirte absolute Druckzunahme auf übernormale Werthe.

In diesem Versuch wurde das Herz nach Aufnahme der Reihe f noch $2^1/_2$ Stunden lang unter der Anfangsspannung von 4 cm H_2O beobachtet, dabei war schliesslich das Verhältniss $\frac{\text{Druck}}{\text{Volum}} = \frac{16}{0.10}$ gegen $\frac{17}{0.11}$ bei der gleichen Anfangsspannung des Zustandes f in oben-

Fig. 6a.

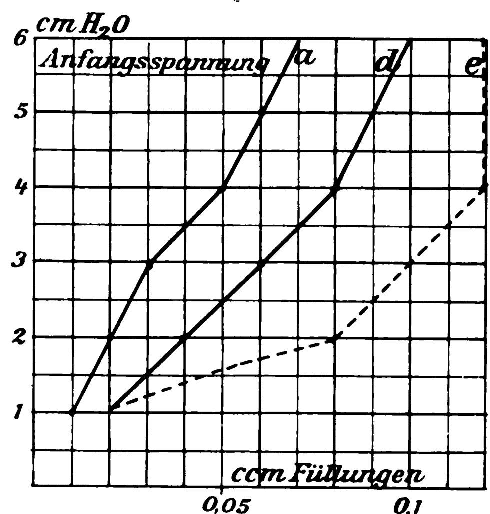


Dehnungscurve der isometrischen Maxima der Stadien. a, d, e des Versuchs 3. a im Halbrhythmus.

1) Bezüglich der Gesetzmässigkeit dieser Abnahme der Maxima bei wachsenden Anfangsspannungen, aber constanter Füllung, siehe O. Frank, Dynamik, S. 10 des Sep.-Abdr.

2) Für den Belastungsgrad identisch mit dem Pulsvolum.

Fig. 6b.



Dehnungscurve der isotonischen Minima der Stadien. a, d, e des Versuchs 3. c im Halbrhythmus.

stehender Tabelle. Es dürfte demnach angenommen werden, dass der durch die Werthe: Halbrhythmus, $\frac{\text{Druck}}{\text{Volum}} = \frac{16}{0.10}$, Anfangsspannung 4 cm H_2O definirte Zustand des Herzventrikels, der Endzustand ist, dem die chemischen Vorgänge im System Ventrikel + 5,0 ccm Ringer'sche Lösung zustrebten, nachdem 0,000006 g Antiarin in das System gebracht worden waren.

Der nächste Versuch wurde mit einer noch kleineren Dosis von 0,0000025 g Antiarin angestellt und die Dehnungscurven bloss im Normalrhythmus festgestellt.

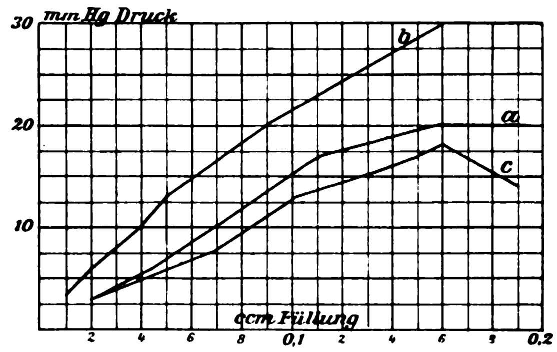
Versuch 4, vom 8. Mai 1904. 0,0000025 g Antiarin.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5	6 cm H_2O
a) Normal 4 Uhr 55 Min. Volum	0,02	0,04	0,07	0,11	0,16	0,20
Druck	3	5	10	17	20	20
b) 5 Uhr 7 Min. (1 Min. nach	0,01	0,02	0,04	0,05	0,09	0,16
Vergiftung)	3	6	10	13	20	30
c) 5 Uhr 18 Min.	0,02	0,07	0,10	0,15	0,16	0,19
	3	8	13	16	9	14

Resultat: Der Versuch giebt in seiner Abtheilung b ein principiell neues Resultat: Verminderung der Füllung gleicher Anfangsspannung unter gleichzeitiger Vergrösserung der isometrischen Maxima, also eine positive Wirkung. Vergl. die graphische Darstellung Fig. 7a und b. Die weitere spezielle Verfolgung der Erscheinung ergab, dass sie eintritt, wenn man mit Giftdosen arbeitet, die

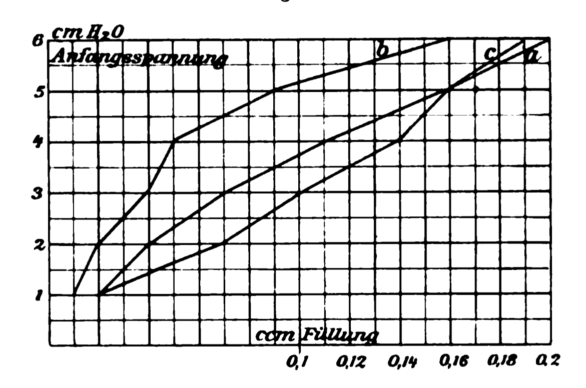
eben gerade für die Herbeiführung des Halbrhythmus ausreichen und den Ganzrhythmus verhältnissmässig lange bestehen lassen, dann zeigt sich die Erscheinung als erstes Stadium der Vergiftung im Ganzrhythmus, vielleicht lässt sie sich durch noch weiteres Herabgehen mit den Dosen auch als einzige und bleibende Wirkung des Giftes herbeiführen, doch habe ich darüber keine Versuche angestellt.

Fig. 7a.



Dehnungscurven der isometrischen Maxima.

Fig. 7b.



Dehnungscurven der isotonischen Minima. Versuch 4.

Gegen die mögliche Annahme, dass bei der nach Einbringung des Giftes nöthigen Neufeststellung der Anfangsspannung O, versehentlich ein negativer Druck hergestellt, würde, spricht, abgesehen von der Constanz der Erscheinung, schon der Umstand, dass die isometrischen Drucke über die Normalwerthe der gleichen Füllung steigen.

Die Erscheinung ist eine Ausnahme von den Frank'schen Gesetzen, eine Sache für sich. Nach diesen war zu erwarten, dass der verminderten Herzfüllung ein gleichfalls vermindertes Maximum der isometrischen Zuckung zukäme; dann hätte es sich um einzige Wirkung auf die Elasticität gehandelt; ich möchte diese an der Energieentwicklung sich abspielende Wirkung eine „rein positive“ nennen, zum Unterschied

von der oben für den Halbrhythmus constatirten Erscheinung, die als Folge der vermehrten Füllung sich erklärt und die man vielleicht „pseudo-positive Wirkung“ nennen könnte.

II. Versuche mit Helleboreïn.

1. Versuch vom 5. Mai 1904. Giftmenge 0,0002 g.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5 cm H_2O
11 Uhr 25 Min. normal. Füllung	0,005	0,08	0,14	0,16	—
Druck	4	10	20	23	—
12 Uhr 04 Min. 29 Min. nach	—	0,07	0,15	0,18	—
Vergiftung	—	5	8	10	—
12 Uhr 18 Min.	0,06	0,15	0,17	0,20	0,21
nach der Halbirung	5	12	15	18	18
12 Uhr 30 Min.	0,04	0,10	0,18	0,21	0,23
	5	10	14	16	18

Resultat: Die Vergiftung verlief nicht tödtlich, das Präparat wurde noch 3 Stunden lang beobachtet. Die Erscheinungen nach der Vergiftung sind analog den bei der Antiarinvergiftung aufgetretenen, d. h. es trat Zunahme der Füllungen gleicher Anfangsspannung unter Abnahme der zugehörigen Gipfel der isometrischen Maxima auf. Die Halbirung brachte die schon für Antiarin constatirte Erhöhung der Dehnungscurve der isometrischen Maxima (pseudopositive Wirkung).

2. Versuch vom 4. Januar 1905. 0,0006 g Helleboreïn.

Anfangsspannungen	1	2	3	4
11 Uhr 55 Min. normal.				
Füllungen	0,08	0,13	0,17	0,20
Drücke	8	14	21	32
12 Uhr nach Halbirung	0,10	0,22	0,33	0,38
	13	32	36	37
12 Uhr 30 Min.	0,11	0,25	0,32	0,42
	20	30	35	34

Resultat: Wie im vorigen Versuch; besonders deutliche Zunahme der Dehnungscurve der isometrischen Maxima nach der Halbirung. Keine tödtliche Vergiftung auf Grund 3stündiger weiterer Beobachtung.

3. Versuch vom 5. Januar 1905. 0,0005 g Helleboreïn.

Anfangsspannung	1	2	3	4	5
a) 4 Uhr 48 Min. normal.					
Füllung	0,03	0,06	0,10	0,13	0,18 ccm
Druck	3	4	5	6	7 mm Hg
b) 4 Uhr 55 Min., 1 Min.	0,02	0,05	0,09	0,12	0,15
nach Vergiftung	5	7	10	12	13
c) 6 Uhr 30 Min.	0,05	—	0,11	—	0,20
	3	—	6	—	7

Resultat: Im Stadium b kommt hier die für die Antiarinvergiftung constatirte rein-positive Wirkung zur Beobachtung. (Zunahme der isometrischen Drucke, trotz Abnahme der Füllungen gleicher Anfangsspannungen.)

Es bestehen also in der Wirkung des Antiarins und Helleboreïns keine Unterschiede der Art, sondern nur solche des Grades. Die mitgetheilten Versuche, die sich mit vielen anderen decken, zeigen, dass bei einer zur Hervorbringung eines bestimmten Effektes (Halbrhythmus, systolischer Stillstand) durch ihr absolutes Gewicht befähigten Giftmenge der Verlauf der Vergiftung ein viel langsamerer ist, was nach den Eingangs erörterten chemischen Vorstellungen über den Vergiftungsverlauf einer geringeren Reactionsgeschwindigkeit entspräche. Nebenbei sind die absoluten Dosen bei Helleboreïn grösser als bei Antiarin. Speciell ist noch zu bemerken, dass die Zunahme der isometrischen Maxima im Halbrhythmus über die Werthe der Norm (pseudopositive Wirkung) bei der Helleboreïnvergiftung besonders leicht und lange zu beobachten ist.

III. Digitalin.

Die mit Digitalin[1]) angestellten Versuche verliefen ganz conform den Helleboreïnversuchen, so dass ich auf detaillirte Wiedergabe verzichten kann.

IV. Strophantin.

Versuche vom 17. Januar 1905 mit 0,0003 g Strophantin.

Anfangsspannung	1	2	3	4 cm H_2O
a) 5 Uhr 25 Min. normal.				
Volum	0,07	0,15	0,19	0,24 ccm
Druck	13	24	28	25 mm Hg
b) 5 Uhr 33 Min. unmittelbar nach Vergiftung	0,03	0,10	0,14	0,20
	4	20	32	34
c) 5 Uhr 37 Min.	0,03		0,08	0,13
	4		21	30
d) 5 Uhr 53 Min.	0,05	0,10	0,14	0,17
	5	20	25	27
e) 6 Uhr 9 Min.	0,03	0,10	0,18	0,23
	3	10	20	23
f) 6 Uhr 20 Min.	0,03	0,10	0,18	0,23
		7	17	19
g) 6 Uhr 40 Min. nach der Halbirung	0,12	0,20	0,25	0,28
	20	25	25	24

Auch hier ist das Resultat conform dem mit den anderen Glykosiden erzielten; zunächst eine rein positive Wirkung, dann Abnahme der isometrischen Maxima gleicher Füllung, die durch die Halbirung gebessert

1) Es wurde ein von Prof. Kiliani isolirtes Digitalein, das mir Prof. Boehm zur Verfügung stellte, benutzt. Das Präparat ist noch kein ganz einheitlicher Körper, aber jedenfalls viel reiner, als die als Digitalin im Handel befindlichen Gemenge.

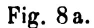
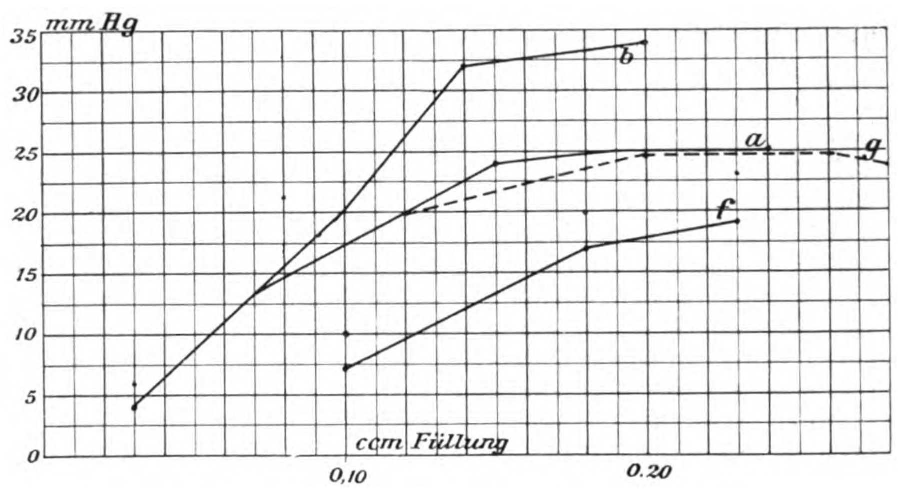
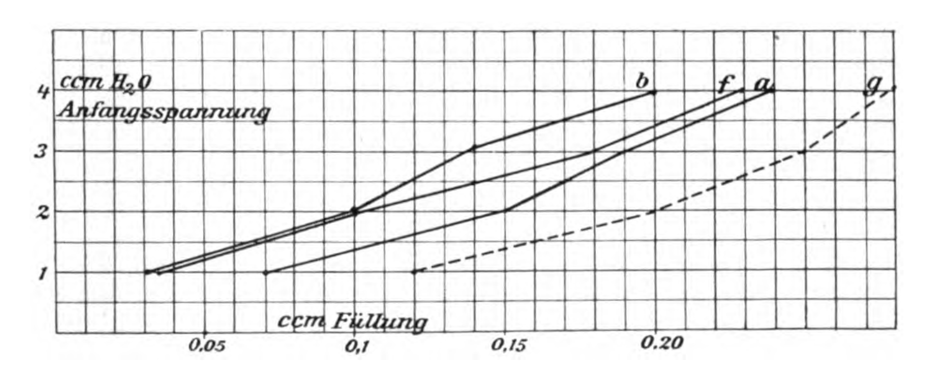


Fig. 8a.



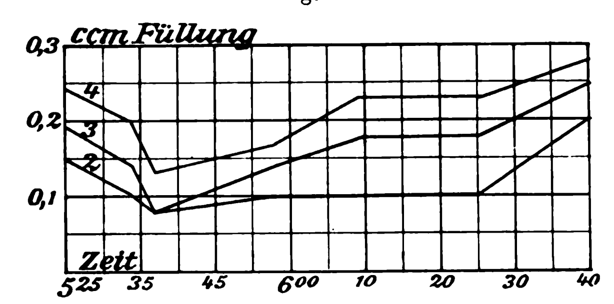
Dehnungscurve der isometrischen Maxima. Strophantinversuch.

Fig. 8b.



Dehnungscurve der isotonischen Minima. Strophantinversuch.

Fig. 9.



Strophantinversuch. Aenderungen der Pulsvolumina gleicher Anfangsspannungen (2, 3, 4 cm H_2O) nach der Zeit.

wird. Vergleiche die graphische Darstelllung Fig. 8a u. b. Die Fig. 9 giebt die zeitliche Aenderung der Pulsvolumina gleicher Anfangsspannungen und zeigt, wie die diastolischen Füllungen gleicher Drucke Anfangs sinken und später abnorm gross werden[1]).

Zusammenfassung der Resultate.

Mit den untersuchten Digitalisglykosiden, Antiarin, Helleboreïn, Digitalin und Strophanthin lassen sich willkürlich folgende Erscheinungen herbeiführen und experimentell beherrschen:

1. Abnahme der Füllungen gleicher Anfangsspannungen unter gleichzeitiger Zunahme der Druckmaxima der correspondirenden isometrischen Zuckungen (rein positive Wirkung). Vielleicht kann man in der Erscheinung das Analogon der gefässverengernden Wirkung sehen. Der positive Effekt ist jedenfalls ein allgemeines Phänomen, denn ich konnte früher nachweisen, dass auch die Erregbarkeit des Ventrikels unter Digitaliswirkung in den ersten Stadien der Vergiftung gesteigert ist. (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 45. Taf. III. Fig. 7A.)

2. Zunahme der Füllungen gleicher Anfangsspannungen (wie schon von Williams[2]) constatirt) unter gleichzeitiger Abnahme der correspondirenden Maxima der isometrischen Zuckung (negative Wirkung).

3. Eine Besonderheit gilt für den Halbrhythmus, indem die bei der isometrischen Zuckung erzielten Maxima über die der vorhergehenden Stadien des Ganzrhythmus, bei geeigneter Dosirung auch über die des Normalzustandes, unter Vergrösserung der Füllungen gleicher Anfangsspannung wachsen[3]) (pseudopositive Wirkung). Die Erscheinung erklärt sich aus dem allgemein physiologischen Verhalten des Herzmuskels[4]), der Rhythmusverlangsamung innerhalb gewisser Grenzen mit Erhöhung der Einzelzuckung beantwortet. (Pausengesetz, Bowditsch, F. B. Hofmann, l. c.)

4. Eine Folge der sub 3 angeführten Besonderheit ist es, dass in einem solchen Stadium der Verlauf der Dehnungscurve der isometrischen Maxima mit dem der analogen Curve des Normalzustandes sich deckt (Fig. 8a) insofern, als bis zum Füllungsmaximum des Normalzustandes im Halbrhythmus jedem Füllungswerth der Druckwerth des normalen entspricht.

5. Die sub 2 und 3 genannten Erscheinungen lassen sich willkürlich als Stationärzustand durch Dosirung herbeiführen.

---

1) Ich wollte auch das Digitoxin in den Kreis der Untersuchung ziehen, besonders weil es in den später zu erwähnenden Versuchen von Gottlieb und Magnus eine Rolle spielt, indess ist seine Wasserlöslichkeit so gering, dass ich für meine Zwecke keine Lösung mit bekanntem Gehalt herstellen konnte.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 13. S. 8.

3) Wobei es dahingestellt bleiben muss, ob dem gleichen Füllungszuwachs am normalen Ventrikel nicht vielleicht ein noch grösserer Druckzuwachs entsprochen hätte.

4) Wahrscheinlich überhaupt aller irritablen Substanzen; vgl. F. B. Hofmann, der dasselbe Verhalten für die motorische Nervenendigung nachwies. Pflüger's Arch. 1904. Bd. 103. S. 291.

6. Bei der für die Untersuchung gewählten Breite der Anfangsspannungen von 0—5 cm H_2O ist das Pulsvolum gleich der Füllung; die „Dehnungscurve der isotonischen Maxima" also nicht gesunken.

Die Untersuchungen von O. Frank.

Die Dynamik des Ventrikels des Froschherzens ist von O. Frank als erste Nutzanwendung der von ihm ausgearbeiteten Technik der Dynamik des Normalzustandes untersucht worden. Frank kam zu folgenden Resultaten:

In demjenigen „Stadium der Helleboreïnvergiftung, in dem eine Verlangsamung des Herzschlages bereits eingetreten ist, ohne dass die Regelmässigkeit der Schlagfolge gestört ist,

50. bleibt die Dehnungscurve der isometrischen Maxima im grossen Ganzen unverändert. Möglicherweise werden die Maxima etwas erhöht.

53. Die Dehnungscurve der isotonischen Minima wird nur für den Theil verändert (erniedrigt), bei dem die Einzelcurven nicht die horizontale Strecke im Minimum aufweisen, also nur bei den niederen Drucken.

63. Die Veränderungen der Arbeit bezw. des Effectes durch Digitalis lassen sich unmittelbar aus den Sätzen 50, 54 ableiten. Bei der natürlichen Zuckung des Herzmuskels kann eine Erhöhung der Arbeit der einzelnen Zuckung nur für die niedrigen Anfangsdrucke eintreten.

64. Bei den geringsten Anfangsdrucken kann die Erniedrigung des Minimums der Zuckungscurve so weit gehen, dass trotz der Verlangsamung eine Erhöhung des mittleren Effects stattfindet."

Unter der, wie mir scheint, berechtigten Voraussetzung, dass Frank's Untersuchungen an dem im Halbrhythmus thätigen, mit Helleboreïn vergifteten Herzen angestellt sind, ergiebt sich völlige Uebereinstimmung zwischen Frank's und meinen Resultaten. In diesem Stadium ist die Dehnungscurve der isometrischen Maxima normal, d. h. den einzelnen Füllungen entsprechen die isometrischen Druckwerthe der Normalperiode, die Füllungen (und Pulsvolumina) sind aber abnorm gross (nach Frank (53) ist die Dehnungscurve der isotonischen Minima gesunken).

Es besteht aber nach meinen Beobachtungen die Besonderheit, dass die Dehnungscurve der isometrischen Maxima wieder normal ist. Bestände in diesem, durch ein gewisses chemisches Gleichgewicht definirbaren Vergiftungszustande Ganzrhythmus, so wäre auch hier die Dehnungscurve gesunken. Allgemein sinkt also diese Dehnungscurve, speciell aber kann diese negative Beeinflussung durch einen ganz anderen Vorgang (Halbirung) compensirt werden; es ist sogar möglich, dass sie übercompensirt wird, dies besonders dann, wenn der Ausgangsrhythmus einen gewissen Grenzwerth der Frequenz nach unten nicht überschreitet, d. i. nicht abnorm langsam ist. Der Widerspruch zwischen den Ergebnissen der Frank'schen Untersuchungen und den meinigen ist demnach nur ein scheinbarer und dürfte sich durch Berücksichtigung der Frequenzänderung im Halbrhythmus und deren allgemein physiologischen Consequenzen beseitigen lassen.

Der ganze Bereich aller möglichen Fälle der Herzmechanik, wie er durch Frank's Diagramm, Fig. 1, S. 3 d. Sep.-Abdr. gegeben ist, kommt für die Beurtheilung der Wirkung der Digitaliskörper nicht in

Betracht, vielmehr nur jener allerkleinste Theil, der durch die im Organismus möglichen Anfangsspannungen definirt ist, dessen oberste Grenze demnach durch die absolute Kraft des Vorhofes gesteckt ist. Nach Frank (Dynamik, S. 25 d. Sep.-Abdr.) ist das etwa 5—10 mm Hg.[1]).

Bedeutung der beobachteten Thatsachen für den Kreislauf.

Die aus den vorliegenden Beobachtungsthatsachen ableitbaren unmittelbaren Folgen der Wirkung der Digitaliskörper für den Kreislauf müssen sich am Pulsvolum resp. der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Gefässen äussern. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, kann der beobachteten ersten, rein-positiven Wirkung (Verkleinerung des Pulsvolums und Erhöhung der isometrischen Maxima) für die Norm[2]) keine Bedeutung zukommen, dem folgenden Stadium (Vergrösserung des Pulsvolums unter Verminderung der isometrischen Maxima im Ganzrhythmus) kann unter gewissen Bedingungen eine Zunahme der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit zu verdanken sein. Dies muss eintreten, wenn die Füllungen gleicher Anfangsspannungen schon vergrössert sind (die Dehnungscurve der isotonischen Minima gesunken ist) zu einer Zeit, wo noch kein oder nur ein unbedeutender negativer Einfluss auf die Druckkraftentwicklung (Dehnungscurve der isometrischen Maxima) stattgefunden hat[3]). Die isometrische Zuckung ist mechanisch der obere Grenzfall der Druckleistung des Ventrikels; wenn der Grad der Belastung (der Blutdruck), mit der die natürliche Zuckung in ihrer isotonischen Componente (s. o.) verläuft, schon in der Norm wesentlich kleiner ist, als die maximal entwickelbaren Druckkräfte, so können diese noch eine Verminderung ertragen, ohne praktisch schädigende Kreislaufsfolgen zu äussern. Dann kann allein durch die zunehmende diastolische Dehnbarkeit (Sinken der Dehnungscurve der isotonischen Minima) schon im Ganzrhythmus eine Geschwindigkeitszunahme des Blutstroms erzielt werden. Die Beobachtungsthatsache, dass am gefensterten Frosch in diesem Stadium der Vergiftung der Ventrikel sich ebenso vollständig contrahirt wie in der Norm, spricht a priori für die obige Auffassung, für die noch ganz allgemein geltend zu machen ist, dass der Organismus immer mit Ueberschuss arbeitet.

Der bei stärkeren Vergiftungen aus anderen Gründen (Erregbarkeitsabnahme) eintretende Halbrhythmus muss in seinen willkürlich herbeiführbaren Anfangsstadien keinen unbedingten fördernden Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit (und damit den Blutdruck) haben; einen be-

1) Auch dieser Werth, der ja einer isometrischen Zuckung entnommen ist, ist noch viel zu hoch. Ich fand in meinen Versuchen, dass im Allgemeinen schon von 5 cm H_2O Anfangsspannung ab kein Zuwachs der Ventrikelfüllung mehr erfolgt. — Jacobj maass während der Thätigkeit des Vorhofes noch geringere Druckwerthe. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44. 1900.)

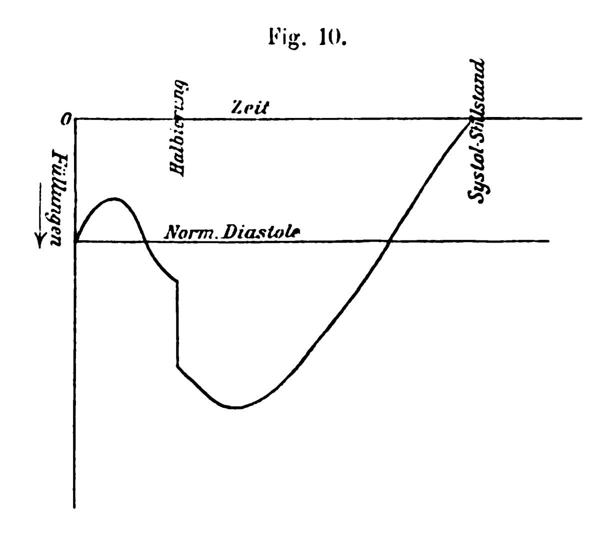
2) Während der Erscheinung unter den pathologischen Kreislaufsbedingungen der Aortenstenose praktische Bedeutung zukommen könnte.

3) Die Beobachtung von Gottlieb und Magnus, dass am Säugethierherzen bei constanter Anfangsspannung (nicht Füllung) durch Digitalis die Maxima der isometrischen Einzelzuckungen wachsen, lässt sich vielleicht dafür geltend machen.

dingten aber dann, wenn das Pulsvolum einer Systole des Halbrhythmus grösser ist als das zweier im normalen Ganzrhythmus.

Bei dieser Betrachtung ist von der Gefässwirkung der Digitaliskörper abgesehen und vorausgesetzt, dass das Pulsvolum auch grösser werden kann, d. h. genügend Blut dem Herzen zuströmt.

Fig. 10.



In der beistehenden Fig. 10 habe ich versucht, die Aenderung der diastolischen Ventrikelfüllungen im Laufe einer continuirlich zunehmenden Vergiftung nach der Zeit darzustellen. Zunächst nehmen die diastolischen Füllungen gleicher Anfangsspannung unter die Norm ab, steigen dann auf abnorm hohe Werthe, deren Betrag durch den eintretenden Halbrhythmus plötzlich vergrössert wird, auch im Halbrhythmus ist die Tendenz zur Vergrösserung der Füllung noch zu bemerken; am unteren Umkehrpunkt der Curve setzt dann der Process ein, der sich als Schrumpfung äussert und mit dem systolischen Stillstand endigt.

Blutdruckversuche.

In zahlreichen Versuchen habe ich am Frosch das Verhalten des Blutdrucks, also die Aeusserung der Strömungsgeschwindigkeit, im Laufe von Vergiftungen untersucht, deren Ablauf ich aus den Versuchen am ausgeschnittenen Herzen beurtheilen konnte. Da es mir dabei auf den ganzen Verlauf der Vergiftung ankam, mussten sich die Versuche meist über mehrere Tage erstrecken, was bei Fröschen auf keine technischen Schwierigkeiten stösst.

Zur Technik will ich nur bemerken, dass das druckmessende Quecksilbermanometer mit dem linken Aortenaste communicirte: die Bewegungen des Quecksilbers wurden optisch vergrössert auf photographischem Wege registrirt. Da ich Gummimanometer nicht tagelang gegen positiven Druck von 20—60 mm Hg dicht fand, musste ich auf diese sonst ja einwandsfreiere Druckmessung verzichten. Die Thiere waren bloss zur Präparation mit Aether narkotisirt und nicht curarisirt.

Das Resultat aller Versuche ist das, dass die Vergiftung mit Digitalisdosen, die gerade die Halbirung bringen, keinen negativen Einfluss

auf den Blutdruck äussert. Ein positiver Einfluss wurde oft im Ganzrhythmus nach der Vergiftung constatirt; über die Genese dieser inconstanten Blutdrucksteigerung lässt sich nichts Bestimmtes aussagen.

Ich lasse Angaben über einige Blutdruckversuche folgen.

Versuche mit absteigenden Giftdosen.

14. Januar 1905: 0,001 g Digitalin führt sehr rasch zur Halbirung und systolischem Stillstand. Blutdruck sinkt continuirlich.

14. Januar 1905: 0,00075 g Digitalin

		Blutdruck:	Druckschwankungen pro Systole:
5 Uhr 15 Min.	Normal	35—30[1])	5
5 „ 16 „		37—34	3
5 „ 18 „		35—34	1
5 „ 19 „	Halbirung	28—20	8
5 „ 22 „	systol. Stillstand	25	—

Resultat: Vorübergehende Blutdrucksteigerung unter Verminderung des Abfalls während der Diastole. Die Halbirung unterbricht die Blutdrucksenkung nicht, der diastolische Abfall im Halbrhythmus ist sehr gross. Der verminderte Druckabfall von 5 Uhr 16 Min. bis 5 Uhr 18 Min. deutet auf Gefässwirkung. Tödtliche Vergiftung.

14. Januar 05 Nachm.: 0,0005 Digitalin (tödtliche Vergiftung)

		Blutdruck:	Diastol. Abfall:
6 Uhr 7 Min.	Normal	22,5—17,5	5
0,0055 Digitalin			
6 Uhr 9 Min.		23—18	5
6 „ 11 „		24—19	5
6 „ 13 „		25—19	6

Resultat: Steigerung des Blutdrucks unter Constanz des diastolischen Abfalls vor Eintritt der Halbirung.

13. Januar 05: 0,00025 Digitalin (nicht tödtliche Vergiftung)

		Blutdruck:	Diastol. Abfall:
5 Uhr 15 Min.	Normal	13—10	3
5 „ 16 „	vergr.	15—12	3
5 „ 18 „		18—13	5
5 „ 19 „		21—15	6
5 „ 20 „		23—17	6
6 „ 05 „		21—14	7

Resultat: Steigerung des Blutdrucks unter Zunahme des diastolischen Abfalls. Keine Halbirung während der zweistündigen Beobachtung. Die Drucksteigerung geht vorüber.

---

1) d. h. im Momente der Systole des Ventrikels herrscht 35, der während der Diastole auf 30 mm Hg absinkt. Der Mitteldruck bleibt unberücksichtigt, da die Curven so eng geschrieben sind, dass der diastolische Abfall zeitlich sich nicht bestimmen lässt. Im Halbrhythmus liegt der Mitteldruck viel näher dem niedrigen Werthe der Druckschwankung.

15. Januar 05: 0,00025 g Digitalin

		Blutdruck:	Diastol. Schwankung:
11 Uhr 45 Min.	Normal	41—36	5
Verg. 0,00025 g			
11 Uhr 47 Min.		41—36	5
11 „ 53 „		40—35	5
12 „ 13 „		37—33	3
12 „ 15 „		28—26	2
12 „ 18 „	bis 12 Uhr 37 Min. Peristaltik und Halbirung mit allmälig wachsenden Drucken und diastolischen Abfällen.		
12 „ 37 „	Halbirung	51—41	10
6 „ 30 „		25—22	3

Resultat: Blutdrucksteigerung tritt erst nach der Halbirung auf unter Vergrösserung des diastolischen Abfalls. Das Thier wurde weitere 36 Stunden unter öfterer Blutdruckregistrirung controlirt, es athmete während der ganzen Versuchsdauer spontan. Das Herz arbeitete bis zum Ende der Beobachtung im halbirten Rhythmus. Der Druck schwankte während dieser Beobachtungsdauer zwischen 41 und 22. Bei Blutdruck 35 mm wurde der Versuch unterbrochen.

Auf Tafel XXI ist ein derartiger sehr lange dauernder Blutdruckversuch mitgetheilt, zu dem noch folgende Erläuterungen zu geben sind.

Die Curven laufen von links nach rechts, die Drucke wachsen von oben nach unten; die oberste Linie ist Druck = 0; Zeit = 5 Sec. (Tafel XXI).

1. Normalzustand. Frequenz 6 Pulse in 10 Sec. bei x Injection von 0,00025 g Digitalin in den Schenkellymphsack,
zwischen 1 und 2 fehlen 2 Minuten.
2. Etwa das Stadium der rein positiven Wirkung am Ventrikel, bei x bewegt sich das Thier. Frequenz dauernd 6 Pulse in 10 Sec. Druck sinkt allmälig, die Druckschwankungen nehmen an Differenzgrösse ab,
zwischen 2 und 3 drei Min. Pause.
3. Frequenz ungeändert. Blutdruck sinkt weiter,
zwischen 3 und 4 sechs Min. Pause.
4. Etwa Stadium der rein negativen Wirkung am Ventrikel (Füllungen wachsen; Drucke der isometrischen Zuckungen nehmen ab). Blutdruck sinkt weiter, Frequenz ungeändert, geringer diastolischer Abfall (Gefässwirkung?),
zwischen 4 und 5 sechs Min. Pause.
5. Kritischer Beginn der Halbirung, am Ventrikel Peristaltik.

6. u. 7. Fortdauernde Peristaltik,
zwischen 7 und 8 zwei Min. Pause.

8. Regulärer Halbrhythmus. Frequenz 3 Pulse in 10 Sec. Blutdrucksteigerung, starker diastolischer Abfall.
9. Nach 3 Stunden. Halbrhythmus besteht noch, langsamer diastolischer Druckabfall (Gefässwirkung?).
10. 8 Stunden nach Beginn des Versuchs.
11. 24 Stunden nach Beginn des Versuchs. Frequenz hat zugenommen. 4 Pulse in 10 Sec.
12. 36 Stunden nach Beginn des Versuchs.

13. 40 Stunden nach Beginn des Versuchs, von 12 ab weitere Frequenzunahme auf 5 Pulse in 10 Sec. Versuch abgebrochen.

Die Erzwingung des Halbrhythmus durch Digitaliskörper ist für den Frosch jedenfalls ein ertragbarer Eingriff. In einer Beziehung lässt sich darum sogar ein günstiger Einfluss ableiten. Der arterielle Druckabfall im Halbrhythmus erreicht im Allgemeinen[1]) wesentlich tiefere Endwerthe als im Normalzustand, die Zuckung des Ventrikels wird demnach im Halbrhythmus mit höherer Unterstützung erfolgen als in der Norm.

Versuche von Gottlieb und Magnus am ausgeschnittenen Säugethierventrikel.

Die meisten Versuche einer wirklichen Analyse der Digitaliswirkung sind am Froschherzen gemacht, die verallgemeinernden Schlüsse unter der Voraussetzung gezogen, dass in der Wirkung der Stoffe auf Herzen anderer Thiere keine Wesensunterschiede vorhanden sind. Würden solche Wesensunterschiede vorhanden sein, so würden alle an Fröschen angestellten Untersuchungen nur einen an sich uninteressanten „Fall“ beleuchten, aber keine allgemeine Bedeutung haben. Das wäre um so bedauerlicher, als sich principielle Fragen doch am sichersten an dem technisch in weitesten Grenzen beherrschbaren Frosch bearbeiten lassen.

Gottlieb und Magnus haben nun eine Analyse der Digitaliswirkung am isolirten Säugethierventrikel ausgeführt und gefunden, dass bei constanter Anfangsspannung im Laufe der Digitalisvergiftung, und zwar während den Anfangsstadien derselben, die isotonischen und isometrischen Zuckungen höhere Werthe erreichen als vorher im Normalzustand, dabei ist die Frequenz nicht verlangsamt[2]).

Also das Pulsvolum (und damit auch die Füllungen) gleicher Anfangsspannungen wächst im Laufe der Digitalisvergiftung; dies deckt sich mit den Angaben von Frank und mir bezüglich des Froschherzens (Sinken der Dehnungscurven der isotonischen Minima). Die Druckmaxima der isometrischen Zuckungen nehmen in G. u. M.' Versuchen gleichfalls zu; die zweite Erscheinung kann[3]) als Folge der ersten aufgefasst werden, wenn man annimmt, dass die Dehnungscurve der isotonischen Minima sinkt, bevor (zeitlich) die der isometrischen Maxima noch Veränderungen (siehe oben, Seite 506) erleidet, dann herrscht bezüglich der isometrischen Maxima das Gesetz des Normalzustandes (O. Frank), dass sie nämlich mit wachsenden effectiven Füllungen[4]) zunehmen. Da aber, wie gesagt,

1) In dem in Tafel XXI mitgetheilten Versuch ist dies nicht der Fall.

2) Eine Dehnungscurve im Frank'schen Sinne (also für alle Punkte der Relation: Anfangsspannung — Pulsvolum, resp. Pulsvolum-Druck) kann aus G. und M.'s Untersuchung nicht construirt werden. Aus technischen Gründen bezw. Hindernissen mussten sich G. und M., um im Frank'schen Sinne zu sprechen, begnügen, die Wanderung eines Punktes der im übrigen unbekannten Dehnungscurve im zeitlichen Verlaufe der Digitalisvergiftung zu verfolgen.

3) Die Ergebnisse der G. u. M.'schen Versuche bei isometrischer und isotonischer Anordnung sind nicht unmittelbar vergleichbar, da mit jedem Herzen jeweils nur eine Art der Thätigkeit untersucht werden konnte.

4) Aber nicht „Spannungen“ was vielleicht auch für den Normalzustand noch mehr präcisirt werden musste.

G. u. M.' Versuche keine construirbaren Dehnungscurven liefern, lässt sich die Sache nicht entscheiden.

Es erscheint aber nach allem höchst wahrscheinlich, dass auch das Verhalten des Säugethierventrikels unter Digitaliswirkung sich dem allgemeinen, für das Froschherz durchgeführten Prinzipe unterordnet.

Der Halbrhythmus.

Die von mir[1]) gefundene Herabsetzung der Erregbarkeit des Ventrikels nach Digitalisvergiftung, ist eine Erscheinung für sich, die sich in ihren Folgen in den Gang der dynamischen Aeusserungen der Digitaliswirkung einschieben und hier mittelbar anscheinend neue Zustände schaffen kann. Ich habe schon in meiner ersten Mittheilung zu dem Thema die unmittelbaren Folgen der Halbirung für den Kreislauf discutirt und war sehr geneigt, in der Halbirung das Wesen der „Heilwirkung" zu sehen. Da sich aber im Laufe dieser Untersuchung herausgestellt hat, dass sich schon mit Vergiftungen geringeren Grades eine Wirkung auf den Kreislauf erzielen lässt, die im Sinne der Strömungsgeschwindigkeit in den Arterien eine positive sein kann, verliert diese meine Auffassung an Bedeutung.

Neuerdings betont Brandenburg[2]) diese Abnahme der Erregbarkeit stark, dagegen hat aber H. E. Hering's Schüler Pletnew[3]) gezeigt, dass sie beim Warmblüter im Stadium des Ganzrhythmus nach der Digitalisvergiftung noch nicht nachzuweisen ist, einem Stadium, wo nach Gottlieb und Magnus (l. c.) sowie meinen vorliegenden Beobachtungen, schon eine dynamische Wirkung vorhanden ist. Ausserdem ist der Halbrhythmus zwar nicht für den Frosch (cf. meine Blutdruckversuche), wohl aber für den Warmblüter (Pletnew u. a.) ein toxisches Vergiftungsstadium, also wohl schwer als Unterlage der Heilwirkung zu gebrauchen.

Uebrigens scheint sich Brandenburg nicht darüber klar geworden zu sein, dass seine eigenen Untersuchungen sich auf das Stadium des Halbrhythmus beziehen, der nach seiner mehrfach geäusserten Ansicht eine „Absterbeerscheinung" sein soll. Meine Blutdruckversuche am Frosch haben ergeben, dass der Halbrhythmus nach kurzer Zeit sich einstellt und dann Tage lang bestehen bleibt und sich registrieren lässt. Brandenburg zeigte, dass dasselbe zeitliche Verhältniss für die Erregbarkeitsabnahme besteht, welche ihrerseits nach meinen früheren Darlegungen zum Halbrhythmus führen muss.

In lange dauernden Versuchen braucht nun diese Frequenzverlangsamung nicht unbedingt und arithmetisch eine Halbirung zu sein.

Controllirt man die Pulszahl an gefensterten Fröschen, die zwischen der einzelnen Beobachtungen in ihren Töpfen gehalten werden, nach einer Vergiftung, die am präparirten Thiere im Blutdruckversuch sicher die Halbirung bringt, so beobachtet man nicht selten, dass im Vergleich zur

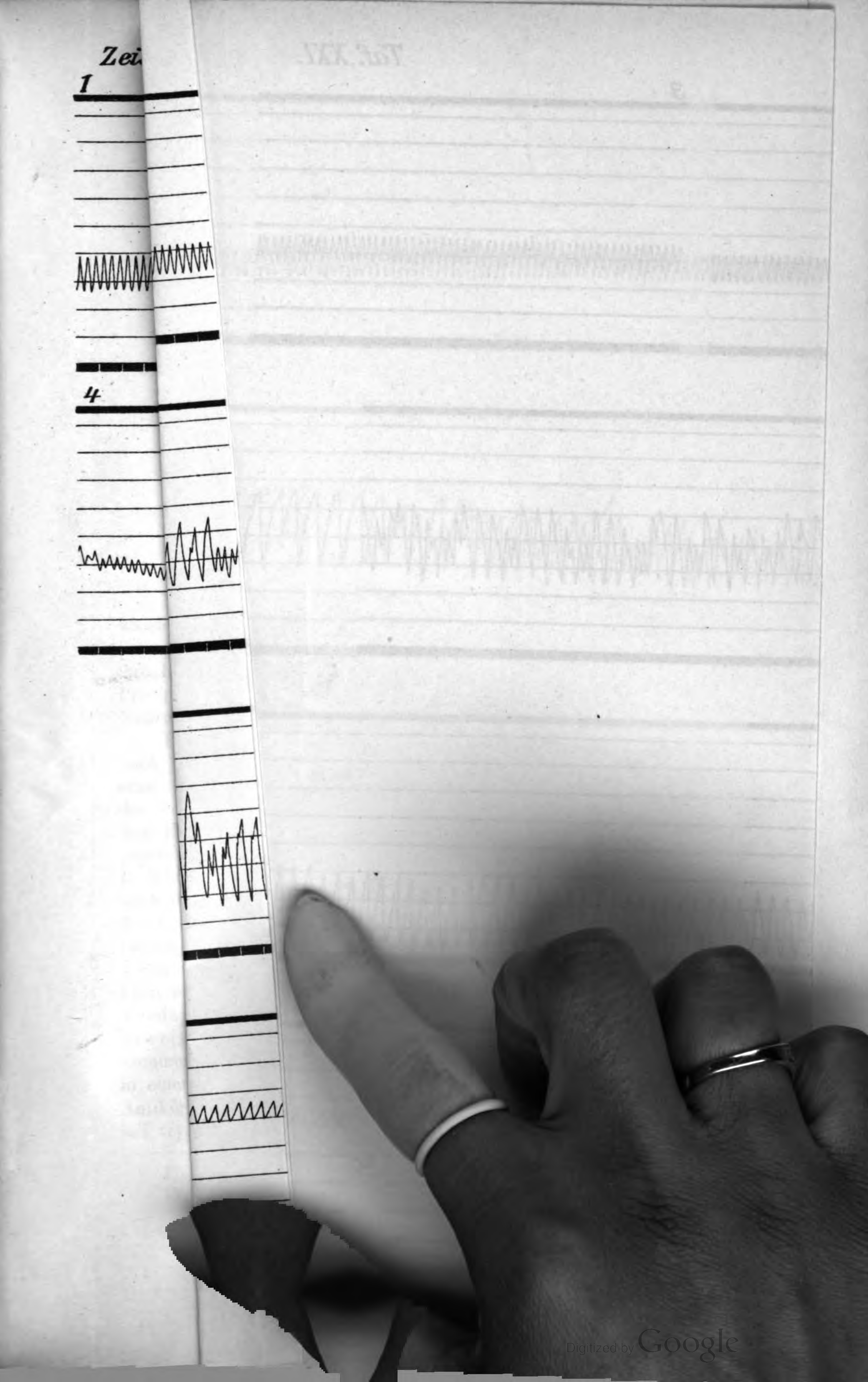
---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakolog. Bd. 45. S. 346.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 53. Band.
3) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1904. 1. Bd. S. 80.

Normalfrequenz keine strenge Halbirung vorhanden ist, stets aber ist das Intervall zwischen den einzelnen Systolen beträchtlich vergrössert. Das Auftreten des Halbrhythmus ist nun eine nothwendige Consequenz des Vergiftungsgrades, erscheint er nicht arithmetisch genau, so wird der immerhin abnorme Zustand durch regulatorische Innervation corrigirt sein, wozu gerade das Digitalinherz im Halbrhythmus besonders befähigt ist [Böhm[1]), Brandenburg[2])]. So dürfte sich erklären, dass in Brandenburg's Versuchen nicht immer der Halbrhythmus sich constatiren lässt. Es scheint mir also abermals, dass die Harmonie zwischen meinen und Brandenburg's thatsächlichen Ergebnissen eine erfreulich ausgedehnte ist.

Ich enthalte mich hier absichtlich jeder Speculation über den Mechanismus der Heilwirkung der Digitaliskörper, da die Hydrodynamik der Kreislaufanomalien, die durch Digitalis corrigirt werden sollen, noch nicht analysirt ist, wenn auch zugegeben werden muss, dass das Princip dieser Heilwirkung kein anderes sein kann, als die Herbeiführung einer auch im Normalzustand möglichen Kreislaufänderung.

1) Pflüger's Archiv. 1872. Bd. V. S. 164.
2) Engelmann's Archiv. 1904. Suppl. S. 213.


Zei
1
4

XXIX.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ueber Eiweissimmunität und Eiweissstoffwechsel.

1. Mittheilung.

Von

Dr. **Ulrich Friedemann** und Dr. **S. Isaac**,
Volontärassistenten der Klinik.

Bei der Ernährung muss fremdes Eiweiss in Arteiweiss umgewandelt werden. Denn anders ist es nicht zu verstehen, dass sämmtliche Zellen und Flüssigkeiten des thierischen Organismus unveränderlich ihre biologische Arteigenheit, welche sich in der Fähigkeit, artspecifische Präcipitine zu erzeugen, documentirt, festhalten, obwohl ihnen in der Nahrung stets nur artfremdes Eiweiss geboten wird.

Diese Umwandlung des artfremden Eiweisses in arteignes findet nach den herrschenden Anschauungen vorwiegend im Magendarmkanal statt und wird durch den Abbau des eingeführten Eiweisses mit Hilfe der Verdauungssäfte eingeleitet. Die Thatsache, dass die Eiweisskörper ihre Fällbarkeit durch specifisches Immunserum unter dem Einfluss der peptischen Verdauung einbüssen (Obermayer-Pick, P. Th. Müller, L. Michaelis-Oppenheimer), und dass, allerdings in geringerem Grade, auch das Trypsin im Stande ist, die präcipitable Gruppe, den im Sinne des Vorstehenden supponirten Repräsentanten des artfremd wirkenden Antheiles des Eiweisses, zu zerstören (P. Th. Müller, F. Hamburger), ist schon von P. Th. Müller, Michaelis-Oppenheimer und Anderen erklärt worden als ein Vermögen der Secrete des Magendarmcanals, bei der Verdauung den Organismus vor einem Eindringen artfremder Eiweissstoffe zu schützen. Ganz sicher und für alle in Betracht kommenden Fälle ist ja bisher die Frage, ob die Haptine im Darmkanal in einer Form aufgenommen werden, in welcher sie noch zur Bildung von Antikörpern befähigt sind, wohl nicht. Es gelang Obermayer und Pick[1]) mit tryptischen Verdauungsproducten, Schütze[2]) mit verdautem Muskel-

---

1) Wiener klin. Rundschau. 1902. No. 15.
2) v. Leyden-Festschrift. 1902. Bd. 2. S. 314.

fleisch, Sacconaghi[1]) sogar mit allen isolirten, Biuretreaction gebenden peptischen und tryptischen Verdauungsproducten Präcipitine zu erzeugen. Sicher kann nicht geleugnet werden, dass unter gewissen pathologischen Bedingungen ein Darniederliegen der fermentativen Leistungen des Darmkanals resultirt, welches eine Aufnahme unveränderten fremden Eiweisses zulässt (Isaac und von den Velden[2]). Beim Säugling in den ersten Lebenstagen scheint dies sogar physiologischer Weise der Fall zu sein. Ganghofner und Langer[3]) gelang es wenigstens, bei einem neugeborenen Thiere durch Verfütterung artfremden Eiweisses Präcipitine zu erzeugen, während sie bei allen mittels der biologischen Reaction unverändert resorbirtes Eiweiss im Blute nachweisen konnten. Bei magendarmkranken Neugeborenen mag ein solches Verhalten noch länger andauern und vielleicht eine Rolle bei Entstehung der Paedatrophie spielen (?). Alles in Allem wird man aber, völlig normale Bedingungen vorausgesetzt, für den Erwachsenen daran festhalten dürfen, dass die Antigene dem Einfluss verdauender Fermente gegenüber wenig resistent sich verhalten und deshalb im Darm tiefgreifend geschädigt werden[4]). So erklärt es sich ja auch, wieso die Immunisirung (die Bildung von Antikörpern) gegen fremdes Eiweiss vom Darm her so schwierig ist.

Etwas Anderes jedoch ist es, wenn man, wie dies gleichfalls mehrfach geschehen[5]), für **alle** höheren Organismen annehmen wollte, dass, während die Zellen des Magendarmkanals phylo-ontogenetisch die Fähigkeit, artfremdes Eiweiss fermentativ in verhältnissmässig sehr einfache N-haltige Bruchstücke zu zerschlagen, in ganz erhöhtem Maasse erwarben, sämmtliche im Innern des Körpers gelegenen sonstigen Zellen (abgesehen etwa von denjenigen der Leber und den weissen Blutkörperchen) eines analogen Vermögens in Folge der Inactivität **völlig** verlustig gegangen seien. Dies wäre gleichbedeutend mit der Annahme einer absoluten Monopolisirung der Assimilation, derart, dass eine Anzahl besonders differenzirter Zellen unter allen Bedingungen für den ganzen übrigen Organismus den Artschutz übernommen hätte und sämmtlichen Zellen rückwärts vom Darm artgleiche N-haltige Verbindungen zuführen würde. A priori als uneingeschränkt zweckmässig dürfte man eine solche einseitige functionelle Differenzirung kaum gelten lassen. Denn bei fortgesetzter reichlicher Eiweisszufuhr per os kann und wird gelegentlich doch auch artfremdes Material den Darm passiren[6]). Direkt in Widerspruch aber würde sich eine solche Betrachtungsweise setzen mit gewissen Thatsachen, z. B. mit der bekannten Schwierigkeit, beim fleischfressenden

1) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 51. S. 187.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1904. No. 27.

3) Münchener med. Wochenschrift. 1904. No. 34.

4) L. Michaelis-Oppenheimer, Arch. f. Anatomie und Physiol., Physiol. Abth. 1902. Suppl. S. 398 u. Oppenheimer, Hofmeister's Beiträge. Bd. IV. S. 259.

5) Vergleiche auch F. Hamburger, Arteigenheit und Assimilation. Leipzig-Wien. 1903.

6) Ascoli, Münchner med. Wochenschrift. 1902. No. 10. 1903. No. 5.

Hunde ein Immun- bezw. ein präcipitinhaltiges Serum, also wenigstens die gewöhnlichen Antikörper, durch subcutan einverleibtes artfremdes Eiweiss zu gewinnen.

Kann aber die Möglichkeit, dass bei manchen Organismen die Körperzellen neben den Darmzellen die Fähigkeit, artfremdes Eiweiss zu assimiliren, bewahrt haben, von vornherein nicht von der Hand gewiesen werden, so ergiebt sich die Fragestellung, wie sich zunächst die Zellen, welche die Fähigkeit jener Assimilirung nicht mehr besitzen, verhalten, wenn ihnen artfremdes Eiweiss mit Umgehung des Darmkanals zugeführt wird? Dieser Vorgang wird bekanntlich mit der Bildung specifischer Antikörper beantwortet, und es war die Möglichkeit ins Auge zu fassen, dass gerade der Eintritt der Immunität einen Process darstellt, bei welchem die Körperzellen die verloren gegangene Assimilationsfähigkeit für fremdes Eiweiss zurückgewinnen. So allgemein und unter jeder Bedingung, wie der (gar nicht auf das Artfremde beschränkte) fermentative Abbau des Eiweisses im Darm, braucht sich bei allen zusammengesetzten Organismen mit ihrer so weitgehenden Verschiedenheit der natürlichen Ernährung (z. B. bei Fleisch- und Pflanzenfressern) die Assimilirung, bezw. die Zerlegung des fremden Eiweisses im Innern des Körpers unter Bildung der gewöhnlichen Antikörper überhaupt nicht zu vollziehen.

Einer Beantwortung der obenstehenden und anderer eng damit verbundener Fragen musste man am nächsten kommen durch eine Untersuchung, wie sich die Eiweissimmunität spiegelt in dem möglichst auf alle Einzelheiten geprüften Eiweissstoffwechsel, wie verschiedene normale und immunisirte Thiere sich verhalten bei der Verwerthung des parenteral eingeführten Eiweisses, ob ferner eintretende Veränderungen dieses Verhaltens mit der eingetretenen Immunität direkt zusammenhängen und demgemäss insofern specifisch sind, als sie sich blos geltend machen bei der subcutanen Injection desjenigen fremden Eiweisses, gegen welches das Thier immunisirt ist. Die Unfähigkeit der Zellen des Körperinnern, zu assimiliren, könnte sich hierbei zunächst kaum anders äussern, als in einem kürzer oder längerdauernden Liegen- oder Unverändertbleiben des parenteral einverleibten Eiweisskörpers, es sei denn, dass die Excretionsorgane [Nieren, vielleicht auch die Leber (?)] das Körperfremde sofort als solches unverändert eliminiren.

Dass die letztere Annahme nicht zutrifft, war nach anderweitigen vorliegenden Erfahrungen[1]) wahrscheinlich. Man konnte weiters daran denken, das Schicksal des parenteral eingeführten Eiweisses mittels des biologischen Nachweises durch specifisches Präcipitinserum im Blute des Versuchsthieres zu verfolgen. Es ist nicht zu leugnen, dass mit dieser Methode sehr geringe Mengen des fremden

1) M. Ascoli, Münchn. med. Wochenschr. 1902. No. 10. — F. Hamburger-Moro, Wiener klin. Wochenschrift. 1903. No. 15, und Andere.

Eiweisses im Blute nachweisbar sind und ihr Verschwinden verhältnissmässig sicher constatirbar scheint. Aber wir wissen einerseits, dass das fremde Eiweiss aus der Blutbahn verschwinden kann, um durch einstweilen nicht näher bekannte Gewebe absorbirt zu werden[1], und andererseits, dass das fremde Eiweiss auch noch nach bereits erfolgter Bildung von Antikörpern im Blute nachweislich ist[2]. Einen weit sicheren Anhalt für das Schicksal des subcutan zugeführten Eiweisses bietet dagegen die Untersuchung der N_2-Ausscheidung im Harn. Sind die Zellen des Körperinnern im Stande, das parenteral eingeführte fremde Eiweiss zu zerlegen, wird sich sofort ein entsprechendes Stickstoffplus in den Ausscheidungen bemerklich machen. Dieses Plus braucht nicht grösser zu sein, als ob das Eiweiss durch eine Mahlzeit zugeführt worden wäre. Wenn in dem betreffenden Thierkörper dagegen eine vollständige Arbeitstheilung eingetreten war, und nur der Darm artfremdes Eiweiss zerlegt, erfolgt zunächst keine Vermehrung der Stickstoffexcretion. Fällt dann später eine solche mit dem Erscheinen der Präcipitine zusammen, so ist damit documentirt, dass irgend eine Beziehung zwischen Antikörperbildung und Einweisszerlegung besteht. Von vornherein ist ferner unter diesen Umständen naheliegend, dass das Plus an Stickstoffausfuhr (Eiweisszersetzung) ein grösseres, nicht blos auf das eingeführte Material beschränktes, sein kann, da ja vermuthlich die vom Körper gelieferten Gruppen, welche die Antikörper formiren, theilweise in den Zerfall einbegriffen sein werden. Eine thatsächliche Bestätigung dieser Vermuthung dürfte wohl als weiterer Grund für die Annahme eines grundsätzlich verschiedenen Geschehens in beiden Fällen gelten.

Soweit uns bekannt, war vom Standpunkt der heutigen Immunitätslehre die Frage nach dem Schicksal des parenteral zugeführten Eiweisses beim normalen und beim immunisirten Thier (Kaninchen) bisher nur von Oppenheimer[3]) systematisch und experimentell in Angriff genommen worden. Dieser untersuchte beim normalen und immunisirten Versuchsthier nach Injection von Eiweiss die Ausscheidung des coagulablen Stickstoffs im Harn. Irgend welche constanten Beziehungen konnte er indess nicht auffinden, hat sich auch über den Verbleib des nicht als Eiweiss ausgeschiedenen Stickstoffs keinen Aufschluss verschafft, und gerade dessen Schicksal schien uns für die vorliegenden Fragen von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Denn die Ausscheidung des Eiweiss durch die Nieren liess sich von vornherein hauptsächlich auf die Durchlässigkeit und eventuell geringe Alteration des Gewebes derselben durch das im Blut kreisende artfremde Eiweiss beziehen, weit weniger aber auf einen mangelnden Abbau des Eiweisses im Organismus. Das Harneiweiss durfte folglich nicht ohne Weiteres als Criterium etwaiger Stoffwechseländerungen angesehen werden.

1) v. Dungern, Antikörper. Jena. 1903.
2) F. Hamburger, Arteigenheit und Assimilation. Leipzig-Wien. 1903.
3) Hofmeister's Beiträge. 4. Bd. S. 263.

Wir haben daher stets vollständige N_2-Bilanzversuche angestellt, um uns über die Gesammtheit der obwaltenden Verhältnisse zu orientiren, und zwar bestimmten wir gewöhnlich den Gesammt-N, sowie den coagulablen und nicht coagulablen Stickstoff; in einigen Fällen wurde auch die Vertheilung des nicht coagulablen Stickstoffs im Harn einer Untersuchung unterzogen.

Da jedoch derartige Bilanzversuche bei Kaninchen auf Schwierigkeiten stossen, wählten wir zu unseren Experimenten zunächst Hunde, die wir durch längeres Hungern auf eine gleichmässige N_2-Ausscheidung brachten. Das hat den Vortheil, dass einerseits die Verunreinigung des Käfigs durch Koth verhindert wird, andererseits bei der geringen Hunger-N_2-Ausscheidung der injicirte Stickstoff einen grösseren Ausschlag giebt. Nach eingetretener N_2-Constanz erhielten die Thiere eine subcutane Injection einer grösseren Eiweissmenge. Sodann wurde die Hungerperiode abgeschlossen und die Thiere gegen dasselbe Eiweiss durch mehrmalige Injectionen während einer längeren Periode zu immunisiren versucht. Schliesslich sind die Thiere einem erneuten Hungerstoffwechselversuch unterworfen worden, wodurch die etwaige Aenderung in der Verwerthung des neuerdings subcutan eingeführten Eiweisses festgestellt werden sollte. Zu unseren weiteren Versuchen zogen wir aus später zu besprechenden Gründen auch Ziegen heran.

A. Versuche an Hunden.

Ueber die Verwerthung des parenteral eingeführten Eiweisses (ohne Rücksicht auf den Immunisirungsvorgang) lagen beim normalen, nicht vorbehandelten Hunde einige Angaben bereits vor. Ganz kurz erwähnen möchten wir nur die Arbeiten von Menzel und Perco[1]), Krüg[2]), Pick[3]), Zuntz und Mering[4]), Leube[5]), Neumeister[6]), Lilienfeld[7]), Friedenthal und Lewandowski[8]), welche sich jedoch sämmtlich ebenso wie Oppenheimer nur mit dem als Eiweiss ausgeschiedenen Stickstoff beschäftigten. Der Erste, welcher einen wirklichen N-Bilanzversuch ausführte, war Forster[9]). Dieser hatte festgestellt, dass nach Maassgabe der damals zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden das parenteral (intravenös) zugeführte Eiweiss beim Hungerhund abgebaut und im Wesentlichen als Harnstoff ausgeschieden wird. Zu dem gleichen

1) Wien. med. Wochenschr. 1869. S. 517.
2) Wien. med. Wochenschr. 1875. S. 753.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1879.
4) Pflüger's Arch. 1888. Bd. 32. S. 173.
5) Verhandl. d. Congress. f. innere Med. 1895. S. 418.
6) Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. in Würzburg. 1889.
7) Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. 1899.
8) Engelmann's Archiv. 1899.
9) Zeitschr. f. Biologie. 1876.

Resultate waren auch unter ähnlichen Versuchsbedingungen Sollmann und Brown[1]) gekommen.

Unsere eigenen Experimente an nicht immunisirten hungernden Hunden bieten nun zunächst eine vollständige Bestätigung der Befunde dieser letzteren Autoren, wie die folgenden Protokolle zeigen werden.

Versuch I.

Hündin I, vom Gewicht 12 kg, beginnt am 7. October 1904 zu hungern. Der Harn wird (die Vaginaloperation war wie bei allen übrigen Thieren einige Tage vorher gemacht worden) täglich mit dem Katheter entnommen, mit dem im Stoffwechselkäfig vorhandenen vereinigt und auf ein Volumen von 600 ccm aufgefüllt.

Tabelle I.

Hungertag	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Nicht-coagulabler N	Coagulabler N	
12. X. 04	2,89	0,48	—	—	
13. X.	2,65	0,44	—	—	
14. X.	2,70	0,45	—	—	
15. X.	2,87	0,47	—	—	
16. X.	2,82	0,47	—	—	Subcutane Injection von 50 ccm Eierweiss = 1,10 g N.
17. X.	3,32	0,55	3,20	0,12	
18. X.	3,52	0,58	3,26	0,26	Subcut. Injection 150 ccm Eierweiss = 2,86 g N.
19. X.	5,55	0,92	5,25	0,30	
20. X.	4,11	0,68	3,73	0,38	
21. X.	2,78	0,46	2,66	0,12	

Ziehen wir den in der 5tägigen Vorperiode ausgeschiedenen Gesammtstickstoff von dem der 5tägigen Versuchsperiode (Hunger, Eiweissinjection) ab, so sehen wir, dass bei einer Einfuhr von 3,96 gN eine Mehrausscheidung von 5,35 g im Harn erfolgt. Die Ausscheidung des coagulablen Stickstoffs betrug in dieser Periode bloss 1,18 g = 22 pCt. des gesammten ausgeschiedenen und = 30 pCt. des injicirten Stickstoffs. Schon daraus würde hervorgehen, dass zum mindesten 70 pCt. des injicirten Eiweisses im Organismus zerlegt und als nicht coagulabler Stickstoff ausgeschieden werden. Bei dieser Berechnungsweise müsste man aber von der Annahme ausgehen, dass das ausgeschiedene Eiweiss mit dem injicirten identisch ist, eine Voraussetzung, welche jedoch von vornherein nicht ohne Weiteres gerechtfertigt schien und nach unseren anderweitigen Beobachtungen in der That auch unwahrscheinlich ist. Schon Ascoli[2]) fand mit Hilfe der biologischen Reaction, dass das nach übermässiger Eiereiweissfütterung im Harn ausgeschiedene Albumin nur zum Theil aus Eiereiweiss, zum anderen aus Serumeiweiss besteht. Wir haben nun ebenfalls auf biologischem Wege das in unserem Versuche ausgeschiedene Eiweiss genauer untersucht und sind zum Ergebniss ge-

1) Journ. of experim. Med. Bd. VI. p. 207.
2) Münchn. med. Wochenschr. 1902. S. 398.

kommen, dass jedenfalls nur Spuren unveränderten Eiereiweisses im Harn erscheinen.

Der eiweisshaltige Urin von 3 Tagen gab mit 0,25 ccm Immunserum im Volumen 2 ccm unverdünnt nach 6 Stunden einen sehr undeutlichen, zweifelhaften Niederschlag; bei Verdünnung 1:10 kein deutlich nachweisbares Präcipitat. Dagegen gab ein Urin, dem eine dem ausgeschiedenen Eiweiss entsprechende Eiereiweissmenge zugesetzt war, schon nach 2 Stunden ein deutliches Präcipitat. Nach 24 Stunden gab der so behandelte Urin unverdünnt, sowie in Verdünnungen $^1/_{10}$, $^1/_{100}$, deutliches Präcipitat mit Klärung der überstehenden Flüssigkeit.

Zum gleichen Resultate führte ein zweiter, an einem anderen Hunde vorgenommener Versuch. Wir stellten die Reaction einmal in dem eiweisshaltigen Urin, das andere Mal in dem enteiweissten Harn, dem die entsprechende Menge Eiereiweiss zugefügt war, an. Während der letztere Urin noch in einer Verdünnung $^1/_{512}$ mit 0,25 ccm Immunserum einen deutlichen Niederschlag gab, war in dem eiweisshaltigen Urin die Reaction nur noch in einer Verdünnung 1:4 positiv. Man muss daraus schliessen, dass höchstens der 120. Teil des ausgeschiedenen Eiweisses aus unverändertem Eiereiweiss bestand.

Geht aus diesem Ausfall der biologischen Reaction hervor, dass nur minimale Mengen unveränderten Eiweisses durch die Nieren ausgeschieden werden, so ist andererseits noch nicht mit absoluter Sicherheit auszuschliessen, dass der coagulable Stickstoff dem injicirten Eiweiss entstammt, da ja letzteres möglicherweise im Organismus seiner specifischen Receptoren beraubt sein könnte. Um diese experimentell nicht zu beseitigende Schwierigkeit zu vermeiden, schien es uns daher am zweckmässigsten zu sein, als Maass der eingetretenen Stoffwechseländerung bloss den nicht coagulablen Stickstoff zu betrachten und somit nur das im Organismus abgebaute Eiweiss in den Kreis der Erwägungen zu ziehen. Es würde sich demnach für den ersten Versuch ergeben haben, dass bei einer Injektion von 3,96 g N, 4,17 g nicht coagulabler Stickstoff ausgeschieden wurden.

Versuch II.

Hund II, 7 kg, hungert seit dem 5. November 1904.

Tabelle II.

Hungertag	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Nicht-coagulabler N	Coagulabler N	
11. XI. 04	2,70	0,45	—	—	
12. XI.	2,98	0,49	—	—	
13. XI.	2,26	0,37	—	—	
14. XI.	2,69	0,44	—	—	
15. XI.	2,67	0,44	—	—	
16. XI.	2,29	0,38	—	—	
17. XI.	2,27	0,37	—	—	Injection von 100 ccm Eierweiss = 2,18 g N.
18. XI.	2,86	0,47	2,61	0,25	
19. XI.	3,99	0,66	3,66	0,33	
20. XI.	2,32	0,38	2,25	0,07	
21. XI.	2,33	0,38	2,26	0,07	

Ziehen wir hier den in den beiden Tagen vor diesem Versuch ausgeschiedenen Stickstoff von dem Gesammtstickstoff der zwei Versuchstage ab, nach deren Verlauf die Stickstoffvermehrung im Harn abgeschlossen war, so ergiebt sich, dass von 2,18 g N, welche injicirt waren, 2,19 g N ausgeschieden wurden. Der coagulable Stickstoff im Harn betrug 0,58 g; also 26 pCt. des überhaupt ausgeschiedenen und injicirten Stickstoffs. Der nicht coagulable Stickstoff belief sich auf 1,71 g. Demnach ist auch hier der grösste Theil des injicirten Stickstoffs als nicht coagulabler N ausgeschieden worden.

Bei diesem Versuche haben wir uns auch über die Vertheilung des Harnstickstoffs im enteiweissten Harn vor und nach der Injection Rechenschaft zu geben versucht, und, wie die folgende Tabelle (III) zeigt, keine wesentliche Aenderung gegenüber der normalen Periode gefunden. Dabei wurde der N des Urin nach Kjeldahl, der N des Harnstoffs nach Schöndorff bestimmt.

Tabelle III.

	N der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Substanzen $= \overset{-}{PW}$	N des Harnstoffs $= \overset{+}{U}$	N der durch Phosphorwolframsäure fällbar. Substanzen $= \overset{+}{PW}$	N der Aminosäuren $= \overset{-}{PW} - \overset{+}{U} = NAm$	$\overset{-}{PW}$ in Procent des Gesammt-N	$\overset{+}{U}$ in Procent des Gesammt-N	$\overset{+}{PW}$ in Procent des Gesammt-N	NAm. in Procent des Gesammt-N
Gesammt-N-Ausscheidung in den 4 Tagen der Vorperiode: 9,92 g	8,22	7,58	1,70	0,64	82,85	76,49	17,15	6,36
Gesammt-N-Ausscheidung in den 4 Tagen post injectionem: 10,78 g	8,68	8,008	2,10	0,68	80,52	74,29	19,48	6,31

Versuch III.

Hund III, Gewicht 5 kg, hungert seit dem 8. Februar 1905.

Tabelle IV.

Hungertag	Harnmenge	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	
13. II. 05.	300	2,15	0,71	
14. II.	100	2,16	2,16	
15. II.	90	1,74	1,93	
16. II.	80	1,62	2,02	
17. II.	100	1,79	1,79	Injection von 120 ccm Pferdeserum = 1,74 g N.
18. II.	80	3,29	4,11	
19. II.	100	2,16	2,16	
20. II.	60	2,46	4,10	
21. II.	60	2,19	3,65	

Die Differenz des Gesammtstickstoffs der 4 Versuchstage gegenüber den 4 Tagen der Vorperiode ist 2,79 g N bei einer Zufuhr von 1,74 g N. Die Eiweissausscheidung im Harn war so gering, dass von einer quantitativen Bestimmung des coagulablen N abgesehen werden konnte. Dieser Versuch ergiebt, dass bei einer Injection von 120 ccm Pferdeserum = 1,74 g N ausgeschieden wurden 2,79 g nicht coagulablen N.

Versuch IV.

Hund IV, Gewicht $6^1/_2$ kg, hungert seit dem 29. October 1904.

Tabelle V.

Datum	Gesammt-N	Nicht coagulabler N	Coagulabler N	Bemerkungen
9. XI.	2,36	—	—	
10. XI.	1,93	—	—	Injection von 100 ccm Eierweiss = 2,06 g N.
11. XI.	2,60	2,31	0,29	
12. XI.	3,83	3,45	0,38	
13. XI.	2,85	2,73	0,12	

Die mittlere N-Ausscheidung der beiden Tage der Vorperiode beträgt 2,14; vergleichen wir diese Zahl mit der mittleren Ausscheidung der drei Tage der Versuchsperiode, so ergiebt sich, dass bei einer Zufuhr von 2,06 g N eine Ausscheidung von 2,86 g Gesammt-N und 2,07 g nicht coagulabler Stickstoff erfolgte. Der Versuch musste unterbrochen werden, da wegen einer Verletzung der Urethra der Hund nicht weiter katheterisirt werden konnte, und wir möchten daher auf die auffallende Uebereinstimmung zwischen dem injicirten N und dem ausgeschiedenen nichtcoagulablen N kein allzugrosses Gewicht legen. Jedenfalls geht auch aus diesem Versuche hervor, dass das subcutan eingeführte Eiweiss im Wesentlichen als nicht coagulabler N ausgeschieden wird.

Fassen wir die Ergebnisse dieser vier Versuche, in denen die Thiere ein vollkommen normales Verhalten, insbesondere keine Steigerung der Körpertemperatur darboten, zusammen, so haben sie übereinstimmend gezeigt, dass parenteral (subcutan) eingeführtes Eiweiss beim Hunde im Laufe von Stunden oder wenigen Tagen, gewöhnlich nach 24—48 Stunden fast völlig oder völlig als nicht coagulabler N, und zwar vorwiegend als Harnstoff ausgeschieden wird. In einem Versuche (Hund II) war die Ausscheidung des nicht coagulablen N etwas geringer, in einem anderen (Hund III) hatte der Körper offenbar etwa 1 g N mehr zersetzt; doch scheinen uns diese kleinen Differenzen im Hinblick auf die grossen Verschiedenheiten, die wir bei anderen Versuchen (Ziegen) constatirten, nicht von Bedeutung zu sein.

Da wir aus der N-Ausscheidung im Harn auf einen Abbau des Eiweisses in den Geweben des Thierkörpers schliessen mussten, so fahndeten wir auch nach etwaigen Zwischenproducten des Eiweiss-

stoffwechsels im Blute. Einem grossen Hunde wurden zu diesem Zwecke intravenös ca. 400 ccm Eiereiweiss injicirt und nach ca. 4 Stunden eine grössere Menge Blut entnommen, ein Eingriff, der vom Hund vorzüglich vertragen wurde. In dem sorgfältig enteiweissten Blute erhielten wir eine Biuretreaction. Nach dem Verfahren von Ivar Bang und Devoto liessen sich Albumosen sehr deutlich nachweisen. Zum gleichen Ergebniss führte ein zweiter Versuch. Dieser Befund erinnert an die Versuche von v. Bergmann und Langstein[1]), welche nach überreichlicher Eiweissfütterung Albumosen im Blute nachweisen konnten, ist aber deswegen besonders interessant, weil er zeigt, dass der Abbau des Eiweisses in Blut und Geweben dem im Darmcanal in gewissem Betracht ähnlich verläuft. Jedoch gelang es uns vorläufig noch nicht, mittelst der Naphthalinsulfochloridmethode Polypeptide oder Amino- und Diaminosäuren im Blute nachzuweisen. Auch ein Versuch, durch vorhergehende Exstirpation beider Nieren eine Anreicherung von solchen Spaltungsproducten im Blute zu erzielen, misslang, da der betreffende Hund schon wenige Stunden nach der Injection des Eiweisses im urämischen Coma starb. Diese Thatsache ist vielleicht nicht ganz ohne von Bedeutung im Hinblick auf die Urämie, da sie zeigt, in wie ausserordentlicher Weise beim nephrectomirten Thiere der letale Ausgang durch Ueberschwemmung des Blutes mit Producten des Eiweissstoffwechsels beschleunigt wird.

Nachdem wir somit uns über die Ausscheidung des einmalig subcutan eingeführten N beim normalen Thiere überzeugt hatten, schritten wir nunmehr zur Immunisirung mit Eiereiweiss, bei welcher bisher der gleichzeitige Eiweissstoffwechsel niemals untersucht worden war. Leider besitzen wir in dieser Hinsicht kein allzugrosses Material, da zwei der Thiere (Hund II und III) durch intercurrente Krankheiten vorzeitig starben, so dass wir uns über die Veränderungen, die nach der Immunität beim Hunde eintreten, mit einiger Zurückhaltung äussern müssen. Dieser Uebelstand wird aber in etwas ausgeglichen durch die später erwähnten überraschenden Resultate an Ziegen.

Versuch V.

Hund I. Erhält am:

1. November	04:	50	ccm Eiereiweiss subcutan,
7. „	04:	100	„ „ „
18. „	04:	80	„ „ „
29. „	04:	100	„ „ „
14. December	04:	100	„ „ „
26. „	04:	100	„ „ „
14. Januar	05:	100	„ „ „

Die Eiweissinjectionen wurden von diesem Hunde, wie von demjenigen im folgenden Versuch ebenfalls ohne ersichtliche Störung des Allgemeinbefindens ertragen.

20. Januar 05: I. Hungertag.

1) Hofmeister's Beitr. Bd. V. S. 27.

Tabelle VI.

Hungertag	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Nicht-coagu-labler N	Coagu-labler N	
24. I. 05.	1,63	0,27	—	—	
25. I.	1.56	0.26	—	—	
26. I.	2,10	0,35	—	—	Subcut. Inject. von 100 ccm Eiereiweiss = 1,83 g N.
27. I.	3,68	0,61	3.55	0,13	
28. I.	4,33	0,72	4,22	0,11	
29. I.	3,27	0,54	3.22	0,05	
30. I.	2,50	0,41	—	—	
31. I.	2,89	0,48	—	—	

Nach einer Injection von 1,83 g N fand sich also eine Mehrausscheidung von 7,87 g Gesammt-N gegenüber der nach der Vorversuchsperiode zu erwartenden Stickstoffausscheidung. Die geringe Eiweissausscheidung von 0,29 coagulablem N kann vernachlässigt werden.

Wir finden somit, dass beim vorbehandelten Hund neben dem injicirten Stickstoff noch 5,75 g N ausgeschieden werden, während dasselbe Thier vor den wiederholten Eiweissinjectionen nur 0,21 g N mehr zersetzte als eingeführt wurde. Die stärkste Mehrzersetzung, die wir überhaupt beim normalen Hunde fanden, betrug 1,05 g (Hund III).

Versuch VII.

Hund III. Erhält am:

23. Februar 05: 10 ccm Eiereiweiss,
25. „ 05: 20 „ „
4. März 05: 25 „ „
6. „ 05: 25 „ „
9. „ 05: 20 „ „

Am 11. März: Erster Hungertag. Alles weitere geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle VII.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Bemerkungen
15. III. 05.	100	2,45	2,45	
16. III.	70	2,14	3,05	
17. III.	84	2,29	2,72	Subcutane Injection von 100 ccm Eiereiweiss = 1,65 g N.
18. III.	70	1,67	2,38	
19. III.	80	3,07	3,83	
20. III.	95	3,15	3,21	
21. III.	100	1,98	1,98	

Bei einer Injection von 1,65 g N in 100 ccm Eiereiweiss wurde in diesem Versuch bei dem vorbehandelten Thiere diesmal nur eine Mehrausscheidung von 1,01 g N gegenüber der Vorperiode beobachtet. Es

wurden also 0,64 g N retenirt. Die Eiweissausscheidung war so gering, dass der coagulable N bei der Berechnung vernachlässigt werden kann.

Ueberblicken wir nun das Resultat dieser beiden letzten Versuche, so ergiebt sich ein sehr bemerkenswerther Befund. Beide vorbehandelten Hunde verhalten sich anders als die 4 nicht vorbehandelten Thiere. Aber während Hund I nach der Vorbehandlung auf die Eiweissinjection mit einer ganz ausserordentlich hohen, bisher nicht beobachteten N-Ausscheidung reagirte, behielt Hund III im Gegensatz zu den normalen Hunden sogar einen nicht unbeträchtlichen Antheil des Stickstoffs im Körper zurück. Angesichts so divergenter Ergebnisse ist es natürlich schwierig, an einen Zusammenhang mit der Vorbehandlung zu denken, und es drängt sich die Vorstellung auf, dass es sich um zufällige Unregelmässigkeiten handeln möge. Andererseits ist jedoch in Betracht zu ziehen, dass beide Hunde in sehr verschiedener Weise vorbehandelt wurden. Hund I erhielt eine sehr grosse Zahl sehr hoher Eiweissdosen, während Hund III nur kürzere Zeit und mit kleineren Mengen behandelt wurde. Es ist daher recht wohl möglich, dass der Einfluss in beiden Fällen auf den Organismus ein verschiedener war, und wir können, so lange ein grösseres Versuchsmaterial nicht vorliegt, über den Einfluss, welchen eine vorbereitende Behandlung mit Eiweissinjection auf den parenteralen Stoffwechsel bei Hunden ausübt, noch keine völlig bestimmten Angaben machen.

Bei Hunden ist es grundsätzlich kaum möglich, sich ein Urtheil darüber zu bilden, ob und wann nach erfolgter Eiweissinjection eine Immunität überhaupt eintritt, denn eine Immunitätsreaction im gewöhnlichen Sinne ist bei Hunden mit Eiweissinjectionen überhaupt nicht zu erzielen. Auch wir konnten die von Oppenheimer citirte Behauptung, dass Hunde keine Präcipitine bilden, bestätigen. Das Hundeserum giebt allerdings nach der Verdünnung mit Kochsalzlösung nach mehrstündigem Stehen häufig einen Niederschlag, der leicht zur Verwechselung mit specifischen Präcipitinen führen kann, wenn nicht alle nothwendigen Controllen angestellt werden. Ob etwa andere Antikörper vorliegen, darauf haben wir nicht untersucht. Auf Rath von Herrn Geheimrath Kraus vergewisserten wir uns, dass wirklich das Fehlen von Präcipitinen und nicht die Anwesenheit von Hemmungskörpern an dem negativen Ausfall der Präcipitinreaction schuld ist. Weder das Serum des normalen, noch des immunisirten Hundes war im Stande, die Fällung von Eiereiweiss durch ein specifisches Kaninchenserum zu hemmen.

Wenn wir daher die vermehrte Ausscheidung bei Hund I auf die Vorbehandlung beziehen, so müssen wir, so lange nicht ein grösseres Versuchsmaterial vorliegt, uns mit der Annahme begnügen, dass unter dem Einfluss der Eiweissinjectionen eine bisher nicht näher definirbare Alteration des Organismus eingetreten ist, deren Zusammenhang mit wirklicher Immunität zum mindesten sehr zweifelhaft ist. (In der zweiten Mittheilung werden wir dieser Frage weiter nachgehen; vor allem wird es wichtig sein, ob die eingetretene Veränderung auch nach der Injection anderer Eiweisskörper als des zur Immunisirung benutzten, zu beobachten ist.)

Näheren Aufschluss über den Zusammenhang zwischen wirklicher Immunität und der Zerlegung bezw. Verwerthung des zugeführten Eiweisses konnten wir nur erwarten, wenn wir unsere Versuche an Thieren wiederholten, bei denen der Eintritt einer Eiweissimmunität durch die Präcipitinreaction nachweisbar ist. Dies schien um so mehr geboten, als das Ergebniss unserer Versuche in einem auffallenden Gegensatz zu den Resultaten steht, welche andere Forscher über den Verbleib des parenteral eingeführten Eiweisses mittelst der biologischen Reaction gefunden hatten. So konnte v. Dungern[1]) zeigen, dass Maja- und Octopuseiweiss noch Tage lang nach der Injection im Serum der Kaninchen nachweisbar war und Hamburger und Dehne[2]) fanden dasselbe bei Injection von tetanusantitoxinhaltigem Pferdeserum, Dieser Widerspruch zwischen den Ergebnissen der biologischen Methode und den Stoffwechselversuchen legte den Gedanken nahe, dass möglicherweise die Wahl der Versuchsthiere von entscheidendem Einfluss sei, da ja zu den biologischen Experimenten die als Laboratoriumsthiere vorwiegend verwendeten Pfanzenfresser, vor allem Kaninchen, benutzt wurden. Wir schlossen also, dass wahrscheinlich schon beim normalen Thier in der Verwerthung des parenteral zugeführten Eiweisses bei Hund und Pflanzenfressern ein Unterschied bestehe, eine Voraussetzung, die durch unsere Experimente in überraschender Weise bestätigt wurde.

B. Versuche an Ziegen.

Bekanntlich ist es sehr schwierig, Kaninchen auf eine gleichmässige N-Ausscheidung zu bringen und es scheint allgemein die Ansicht vertreten zu sein, dass dieses eine Eigenthümlichkeit aller Pflanzenfresser sei. Herrn Geheimrath Kraus verdanken wir die Anregung, zu den nachstehenden Versuchen an Pflanzenfressern ein grösseres Versuchsthier zu wählen, und zwar schien naturgemäss die Ziege hierzu am geeignetsten.

Versuch VIII.

Um eine constante Stickstoffausscheidung zu erzielen, liessen wir das Versuchsthier, eine Ziege vom Gewicht 5000 g (Ziege I), 8 Tage hungern. Von da ab wurde der Urin von 2 Tagen gesammelt. Dieses Vorgehen erwies sich als nothwendig, da eine Katheterisirung in Folge der anatomischen Verhältnisse trotz Spaltung der hinteren Vaginalwand bei Ziegen nicht möglich und die Harnabsonderung bei der hungernden Ziege sehr spärlich und unregelmässig ist. Wir haben daher auch bei unseren späteren Versuchen constante N-Ausscheidung auf andere Weise erstrebt. Alles andere ist aus der nachfolgenden Tabelle VIII ersichtlich.

Das bemerkenswertheste Resultat dieses Versuches ist, dass nach der Injection von 100 g Eiereiweiss = 2 g N durchaus keine Steigerung der N-Ausfuhr stattfand; im Gegentheil sogar eine ganz auffällige Verminderung zu verzeichnen war. Dieser letzteren Thatsache möchten wir allerdings insofern keine allzugrosse Bedeutung beilegen, als wir den Urin der beiden vorhergehenden Tage nicht bestimmen konnten, und die

1) Die Antikörper l. c.

2) Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 29.

Vorperiode naturgemäss eine ziemlich kurze sein musste. Wir können daher den Einwand, dass das Thier noch nicht auf constanter Hungerausscheidung gewesen war, nicht widerlegen. Die Thatsache jedoch, dass der injicirte N im Harn nicht erschienen war, scheint uns aber auch aus diesem Versuche schon hervorzugehen und wurde durch die folgenden in einwandsfreier Weise bestätigt.

Tabelle VIII.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	Harnstoff-N in g	Harnstoff-N in pCt. des Gesammt-N
7. XII. 8. XII.	100	3,01	2,46	81,70
9. XII. 10. XII.	95	3,54	2,85	80,50
11. XII. 12. XII.	Durch Versehen verloren gegangen.	—	—	—
Am 12. XII. Injection von 100 ccm Eiereiweiss = 2 g N.				
13. XII. 14. XII.	100	1,51	1,10	72.84
15. XII. 16. XII.	90	0,93	—	—
17. XII. 18. XII.	130	2,39	2,04	85,35
19. XII. 20. XII.	115	1,43	—	—

Die Ausscheidung von Eiweiss im Harne war eine so geringe, dass von einer Bestimmung des coagulablen Stickstoffs abgesehen werden konnte.

Versuch IX.

Um die im vorigen Versuche hervorgetretenen Schwierigkeiten, welche der Hungerversuch mit sich bringt, zu vermeiden, versuchten wir bei der gleichen Ziege (Ziege I) durch Verabreichung einer constanten Nahrung (100 g Mohrrüben und 150 g Kleie mit Wasser) eine gleichmässige N-Ausscheidung zu erzielen, was, wie Tabelle IX zeigt, in ganz ausgezeichneter Weise gelingt.

Dieser Versuch beweist, dass der injicirte N im Harne nicht wieder ausgeschieden wird. Auffallenderweise war sogar auch hier die N-Ausscheidung an dem der Injection folgenden Tage die geringste der ganzen Versuchsperiode.

Diese Thatsache der N-Retention, welche auch in einem weiteren, noch mitzutheilenden Versuche wiederum festgestellt wurde, scheint uns von grösster Bedeutung zu sein; zeigt sie doch einen unseres Wissens bisher nicht bekannten Gegensatz zwischen Hund und Ziege, also doch wohl auch zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser beim Abbau des fremden Eiweisses in den Geweben nach parenteraler Einverleibung. Mit arteigenem Eiweiss haben wir bisher diesen Versuch, den wir selbstverständlich nachtragen werden, nicht wiederholt. Bei unseren Ueberlegungen rechnen wir damit, dass das Leben der Ziege wohl kaum vereinbar wäre mit einem Unvermögen,

Tabelle IX.

Versuchstag	Harnmenge	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Nicht coagulabler N	Coagulabler N	Bemerkungen
30. XII. 04.	1200	2,66	0,22	—	—	100 g Mohrrüben, 150 g Kleie mit Wasser } täglich
31. XII.	1200	2,62	0,22	—	—	
1. I. 05.	1000	2,94	0,29	—	—	
2. I.	1000	2,53	0,25	—	—	
3. I.	1000	2,49	0,24	—	—	
4. I.	1000	2,46	0,24	—	—	Injection von 100 ccm Eiereiweiss = 1,88 g N
5. I.	1000	2,29	0,22	2,10	0,19	
6. I.	1500	2,57	0,17	2,24	0,33	
7. I.	1500	2,60	0,17	—	—	
8. I.	850	2,55	0,30	—	—	
9. I.	1200	2,52	0,21	—	—	
10. I.	1000	2,55	0,25	—	—	
11. I.	1000	2,51	0,25	—	—	

ihr eigenes (arteigenes) Eiweiss in den Zellen des Körperinnern zu zerlegen, wieder aufzubauen, etc.

So sicher die Thatsache der N-Retention festzustellen ist, so schwierig dürfte es sein, sich über den genaueren Verbleib des nicht im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs einen sicheren Aufschluss zu verschaffen. Zwei Möglichkeiten wären hier ins Auge zu fassen; entweder wird das injicirte Eiweiss gar nicht abgebaut, oder es wird der Stickstoff, nach Zerlegung des Eiweissmoleküls in seine Spaltungsproducte, wieder angesetzt. Obwohl bis jetzt ein zwingender Beweis in keiner Richtung zu bringen ist, möchten wir uns für die erstere Annahme entscheiden, weil sie erstlich sich in Uebereinstimmung befindet mit den schon erwähnten Versuchen von v. Dungern[1]) und Hamburger und Dehne[2]), welche das injicirte körperfremde Eiweiss noch tagelang im Blute mittels der biologischen Reaction nachweisen konnten. Ein weiterer in vieler Hinsicht interessanter Beweis für die erstere Ansicht liesse sich auch erbringen, wenn man nach mehrmaligen Injectionen von Eiweiss solches mittels der biologischen Reaction in den Organen nachweisen könnte. Ferner wäre es für die Entscheidung dieser Frage im entgegengesetzten Sinn noch von Wichtigkeit, wenn man ebenso wie in unseren Versuchen beim Hunde nach intravenöser Injection grösserer Eiweissmengen Albumosen im Blute nachzuweisen vermöchte. Diese letztere Untersuchung hat uns der Tod der Ziege vereitelt.

Die Ziege (Ziege I) wurde nun zu dem Zwecke der Immunisirung mit wiederholten Injectionen von Eiereiweiss behandelt und zwar erhielt sie:

Am 11. Januar 50 ccm Eiereiweiss
" 24. " 25 " "
" 1. Februar 25 " "
" 3. " 25 " "

1) l. c.
2) l. c.

Vom 11. Februar an wurde sie wiederum einem Stoffwechselversuch unterworfen.

Tabelle X.

Versuchstag	Harnmenge	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Koth Trockengewicht	Koth N in g	N in pCt. des Trockengewichts	Bemerkungen
11. II. 05	1000	3,45	0,34				{ 100 g Mohrrüben. 150 g Weizenkleie mit Wasser.
12. II.	1200	3,54	0,29				
13. II.	1200	3,35	0,27				
14. II.	1200	3,13	0,27				
15. II.	1400	4,30	0,30				Injection von 120 ccm Eiereiweiss = 2,10 g N.
16. II.	470	3,82	0,81				
17. II.	750	3,20	0,42				
18. II.	1300	2,80	0,21				
19. II.	1300	3,76	0,28				
20. II.	1600	3,27	0,32				{ 150 g Kleie. 500 g Mohrrüben.
21. II.	1300	3,33	0,25				
22. II.	1300	3,27	0,25				
23. II.	1400	2,21	0,15	52 g	1,00	1,92	
24. II.	1600	3,36	0,21	45 „	0,86	1,91	
25. II.	850	2,95	0,18	70 „	1,47	2,10	Injection von 120 ccm Eiereiweiss = 1,96 g N.
26. II.	600	3,17	0,52	30 „	0,47	1,59	
27. II.	1250	6,39	0,51	52 „	0,93	1,78	
28. II.	1300	3,83	0,29				
1. III.	1300	2,04	0,15				
2. III.	600	2,31	0,38				Präcipitinreaction schwach.
3. III.	1400	4,31	0,30				
4. III.	1000	3,45	0,34				
5. III.	1600	2,92	0,18				
6. III.	1200	2,91	0,24				

Am 6. III. Injection von 140 ccm Eiereiweiss.
7. III. Tod des Thieres.

Nach der Injection von 120 ccm Eiweiss = 2,10 g N am 15. Februar war eine deutliche Vermehrung der N-Ausscheidung nicht zu constatiren, wenn auch ein Gesammt-N-Gehalt von 3,82 am Tage nach der Injection etwas über dem Durchschnittswerth der Vorperiode liegt; doch können wir aus dieser Zahl keine Schlüsse ziehen, da schon am Tage vorher spontan eine Erhöhung der N-Ausscheidung auf 4,3 g eingetreten war. In ganz zweifelloser Weise konnten wir dagegen in dem Versuch von 26. Februar post injectionem eine starke Erhöhung der N-Ausscheidung constatiren. Die Gesammt-N-Ausscheidung der drei, der Injection folgenden Tage ergab ein Plus von 4,87 g N gegenüber den drei letzten Tagen der Vorperiode. Dieses Resultat ist gewiss auffallend, wenn man es mit dem Ausfall der beiden ersten Versuche vergleicht, bei denen im Gegentheil eher eine Verminderung der N-Ausscheidung nach der Injection zu constatiren war.

Von den am Versuchstage ausgeschiedenen 6,39 g N waren 5,31 g Harnstoff-N. Dieses entspricht einem Procentgehalt von 83,09 pCt. des Gesammtstickstoffs, eine Zahl, die auch bei der Untersuchung des normalen Ziegenharns gefunden wurde; eine wesentliche Aenderung der N-Vertheilung im Harne scheint also nicht stattzufinden.

Die Eiweissausscheidung war so gering, dass sie vernachlässigt werden konnte.

Eine nochmalige Wiederholung dieses Versuches scheiterte daran, dass das Thier am Tage nach der Injection starb.

Um aber zu zeigen. dass es sich hier nicht um einen Zufall handelte, schliesen wir hieran sogleich einen zweiten Versuch an, den wir an einer anderen Ziege (Ziege II) unternahmen.

Versuch X.

Ziege II, vom Gewicht 9650 g, erhält am:

3. Februar	5	ccm	Eiereiweiss	
9. „	5	„	„	
13. „	10	„	„	
17. „	10	„	„	
20. „	15	„	„	
23. „	20	„	„	
25. „	20	„	„	(Starke Präcipitinreact. vor der Injection.)
4. März	25	„	„	

Am 9. März Beginn des Stoffwechselversuches.

Tabelle XI.

Datum	Harnmenge	Gesammt-N in g	Harnstoff-N in g	Harnstoff-N in pCt.	Coagulabler N	Nicht coagulabler N	
9. III.	960	3,30	—	—	—	—	
10. III.	460	3,80	3,20	84,3	—	—	
11. III.	780	3,29	2,81	85,4	—	—	Injection von 100 ccm Eiereiweiss = 1,75 g N
12. III.	700	4,82	—	—	0,48	4,34	
13. III.	385	6,35	5.27	83,1	Spuren	—	
14. III.	105	1,8	—	—	—	—	Tod des Thieres

Auch hier findet bei der immunisirten Ziege nach der Injection eine ganz ausserordentliche Steigerung der N-Ausscheidung statt.

Fassen wir das Ergebniss dieser beiden Versuche zusammen, so haben wir festgestellt, dass die normalen Ziegen vor Eintreten der Immunität den injicirten Stickstoff retiniren, während nach der Immunisirung die Eiweissinjection von einer beträchtlichen Vermehrung des Harnstickstoffs gefolgt ist, die sogar die injicirte Stickstoffmenge in beiden Fällen sehr erheblich übertrifft.

Wir fügen hinzu, worauf wir noch ausführlich zu sprechen kommen werden, dass die zweite Ziege bereits nach der 7. Injection ein kräftiges Präcipitin gab — das Serum gab in der Verdünnung 1 : 8 schon nach 2 Stunden mit einer Eiweisslösung 1 : 100 ein starkes Präcipitin mit Klärung der überstehenden Flüssigkeit —, während die erste bei der Prüfung am 3. März nur eine sehr schwache Reaction zeigte. Aus versuchstechnischen Gründen konnte das zeitliche Zusammentreffen der biologischen Immunreaction mit der Stoffwechseländerung nicht zahlenmässig fixirt werden. Die Immunitätscurve bleibt überhaupt weiteren Versuchen vorbehalten.

C. Bedeutung der bisherigen Versuchsergebnisse.

Die Resultate, welche wir von normalen Hunden und Ziegen einerseits, an nicht vorbehandelten und immunisirten Thieren andererseits fanden, bestätigen in weitgehendem Maasse unsere in der Einleitung gewagte Vermuthung. Wie wir sehen, besitzt der Organismus des Hundes in der That die Fähigkeit, das artfremde Eiweiss auch bei parenteraler Einverleibung abzubauen, und eine völlige Arbeitstheilung zwischen Körperzellen und Darmzellen in Bezug auf diesen Abbau hat daher beim Hunde nicht Platz gegriffen. Bei den Vermuthungen, die wir über die Rolle der Antikörperbildung für die Verwerthung des parenteral zugeführten Eiweisses ausgesprochen hatten, und die ja durch unsere Versuche an Ziegen durchaus bestätigt wurden, musste daher eine Präcipitinbildung beim Hunde als ein überflüssiger Vorgang erscheinen, und die thatsächliche Feststellung, dass es bei Hunden nicht gelingt, durch Eiweissinjection Präcipitine zu erzeugen, ist im Sinne dieser Auffassung teleologisch durchaus verständlich. Aber auch der causale Zusammenhang zwischen der Fähigkeit des Hundes, in den Geweben artfremdes Eiweiss zu zerlegen und seiner Unfähigkeit, Präcipitine zu bilden, erhellt aus unsern Versuchen in einleuchtender Weise. Denn wenn das zugeführte Eiweiss sofort zerstört und aus dem Körper eliminirt wird, so kann es zur Antikörperbildung nicht mehr verwerthet werden.

Streng genommen haben unsere Versuche bisher aber allerdings nur ergeben, dass der Hundeorganismus artfremdes Eiweiss abbaut bezw. energetisch verwerthet, nicht aber, dass dieses auch als voller Ersatz des bei den Lebensprocessen zu Grunde gehenden Körpereiweisses dienen, dass es also nach der Zerlegung in arteigenes Eiweiss umgewandelt werden kann. (Dieser Frage werden wir noch in unserer zweiten Mittheilung auf Grund experimenteller Untersuchungen nähertreten.) Es war also immerhin möglich, dass, wenn auch nicht die Zerlegung, so doch die Assimilation artfremden Eiweisses beim Hunde mit der Immunität in einem gewissen Zusammenhang stünde in dem Sinne, dass vielleicht die Fähigkeit des Organismus auf die Injection artfremden Eiweisses mit der Bildung von Präcipitinen zu antworten, für dessen Assimilation im engeren Wortsinn eine nothwendige Bedingung darstellt. Wir mussten also untersuchen, ob es denn wirklich unter keinen Umständen ohne Präcipitinbildung gelingt, den Stickstoff des subcutan zugeführten Eiweisses zur Retention zu bringen.

Eine solche Versuchsanordnung haben wir in der Weise bewerkstelligt, dass wir, ausgehend von der in der Ernährungslehre ja längst bekannten Thatsache, dass es gelingt, bei reichlicher Kohlehydratzufuhr Stickstoff zum Ansatz zu bringen, einen Hund nach längerem Hungern wochenlang ausschliesslich mit Kohlehydraten ernährten und ihn während dieser Zeit bei glänzendem Allgemeinbefinden mit Eiereiweiss zu immunisiren versuchten.

Versuch XI.

Hund V, Gewicht 9,7 kg, erhielt nach fünftägigem Hungern ausschliesslich Kartoffelbrei (siehe Tabelle), den er bis heute noch, also bereits 8 Wochen, mit ausgezeichnetem Appetit bei völligem Wohlbefinden zu sich nimmt.

Tabelle XII.

Versuchstag	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Nicht coagul. N	Coagulabler N	Bemerkungen
25. I. 05.	5,23	0,87	—	—	200 g Kartoffelbrei
26. I. 05.	2,56	0,42	—	—	300 „ „
27. I.	2,53	0,42	—	—	300 „ „
28. I.	2,31	0,38	—	—	300 „ „
29. I.	2,33	0,38	—	—	300 „ „
30. I.	—	—	—	—	500 „ „
31. I.	2,54	0,42	—	—	500 „ „
1. II.	—	—	—	—	500 „ „
2. II.	2,30	0,38	—	—	500 „ „ Injeet. von 100 ccm Eiereiweiss = 1,92 g N
3. II.	3,24	0,54	2,88	0,36	500 g Kartoffelbrei
4. II.	2,91	0,48	2,56	0,35	500 „ „
5. II.	2,52	0,42	2,39	0,13	500 „ „
6. II.	2,10	0,35	2,10	—	500 „ „
7. II.	2,32	0,38	2,32	—	500 „ „

Im Laufe von 3 Tagen schied also dieses Thier von 1,92 g injicirtem N eine Gesammtmenge von 1,50 g N aus. Es wurden somit zum mindesten 0,42, d. h. ca. 20 pCt. retinirt. (Sehr auffällig war nun in diesem Versuch die hohe Eiweissausscheidung, welche einen Gehalt von 0,84 g coagulablem Stickstoff entsprach.) Es ergiebt sich daraus im Gegensatz zu unseren Versuchen an hungernden Hunden, dass von den injicirten 1,92 g N nur 0,66 g, d. i. ca. 30 pCt., als nicht coagulabler Stickstoff ausgeschieden, scilicet abgebaut wurden. Noch weit eclatanter war der Ausfall des fortgesetzten Versuches nach länger dauernder Kohlehydratnahrung, wie wir später sehen werden.

Der Hund erhielt nunmehr

am 9. Februar: 5 ccm Eiereiweiss subcutan,
„ 13. „ 10 „ „ „
„ 17. „ 10 „ „ „
„ 21. „ 20 „ „ „
„ 23. „ 20 „ „ „
„ 15. „ 25 „ „ „

Am 1. März Beginn des Stöffwechselversuchs. (Siehe Tabelle XIII.)

Aus diesen beiden (die Fortsetzung des vorstehenden darstellenden) Versuchen geht hervor, dass schliesslich der injicirte N restlos retinirt wurde. Beim letzten Versuch fand sogar, ähnlich wie wir es bei der normalen Ziege constatirten, eine deutliche Verminderung der N-Ausfuhr am Tage nach der Injection statt. Ob die Aenderung in der Stickstoffverwerthung beim Kohlehydrathund nach den wiederholten Eiweissinjectionen wirklich Ausdruck eines ungewöhnlichen Immunisationsvorganges ist oder nur die Folge der längerdauernden Kohlehydratnahrung, lassen wir dahin gestellt. Bloss auf die exclusive Kohlehydraternährung die totale Retention in den beiden letzten Versuchen zu beziehen, ist aber jedenfalls schwierig. Sicher geht aus dem Vorstehenden hervor, dass die von uns ausgesprochene Vermuthung, es gelinge durch reichliche Kohlehydratnahrung beim Hunde Ansatz von

Tabelle XIII.

Versuchstag	Harnmenge	Gesammt-N in g	Gesammt-N in pCt.	Nicht coagulabler N	Coagulabler N	Bemerkungen
1. III. 05	450	1,78	0,39	—	—	500 g Kartoffelbrei täglich.
2. III.	—	—	—	—	—	
3. III.	600	2,10	0,35	—	—	
4. III.	600	1,99	0,33	—	—	Injection von 120 ccm Eiereiweiss = 1,95 g N.
5. III.	400	2,15	0,53	1,73	0,42	
6. III.	500	2,39	0,47	2,10	0,29	
7. III.	600	2,24	0,37	—	Spuren	
8. III.	500	2,21	0,44	—	"	
9. III.	—	—	—	—	—	
10. III.	—	—	—	—	—	
11. III.	600	2,18	0,36	—	—	
12. III.	400	2,12	0,53	—	—	
14. III.	500	2,10	0,42	—	—	Injection von 100 ccm Eiereiweiss = 1,75 g N.
15. III.	200	1,61	0,80	1,51	0,10	
16. III.	333	2,14	0,64	2,07	0,07	
17. III.	880	2,19	0,27	—	Spuren	
18. III.	820	1,81	0,22	—	"	
19. III.	400	1,95	0,48	—	—	
20. III.	300	1,94	0,64	—	—	

parenteral zugeführtem Stickstoff zu erzielen, im Experiment realisirbar ist, eine Thatsache, welche für die subcutane Eiweissernährung eventuell von praktischer Bedeutung werden könnte.

Trotzdem ist es uns bisher in diesen Versuchen nicht gelungen, bei einem solchen Hunde das Auftreten eines Präcipitins zu beobachten.[1]) Wir müssen also vorläufig schliessen, dass der Organismus des Hundes unter geeigneten Bedingungen befähigt ist, auch ohne Präcipitinbildung parenterales Eiweiss zu retiniren, so dass die Fähigkeit, Präcipitine zu bilden, nicht eine absolute Vorbedingung für die Retention fremden Eiweisses sein kann.

1) Wir werden diese Versuche noch weiterführen und im zweiten Theil über ihren Verlauf berichten.

Man könnte nun allerdings den Einwand machen, dass bei gleichzeitiger Verfütterung von Kohlehydraten das subcutan zugeführte Eiweiss gar nicht abgebaut wird, sondern unverändert liegen bleibt, und dass somit die N-Retention gar nicht auf eine Assimilation zu beziehen sei. Darauf erwidern wir, däss auch bei der Verfütterung von Eiweiss, bei welchen dasselbe doch sicherlich gespalten wird, Kohlehydrate die N-Retention begünstigen, welche bekanntlich bei reiner Eiweisskost sehr schwierig zu erzielen ist, und dass kein Grund dafür vorliegt, die Wirkung der Kohlehydrate bei der parenteralen Eiweisszufuhr anders zu erklären, als bei der enteralen.

Uebrigens wollen wir durchaus nicht in Abrede stellen, dass auch die Zerlegung des Eiweisses in den Geweben durch die Kohlehydrate eine gewisse Hemmung erfahren könnte, worauf vielleicht die verhäliniss-mässig hohe Eiweissausscheidung bei den mit Kartoffeln genährten Hunden hinweisen könnte, und das gänzliche Unvermögen des Hundes auch unter diesen Bedingungen, Präcipitine zu bilden, könnte daher in zweiter Linie auch noch durch andere Ursachen als die erwähnten, zum Beispiel durch einen Mangel geeigneter Receptoren, erklärt werden.

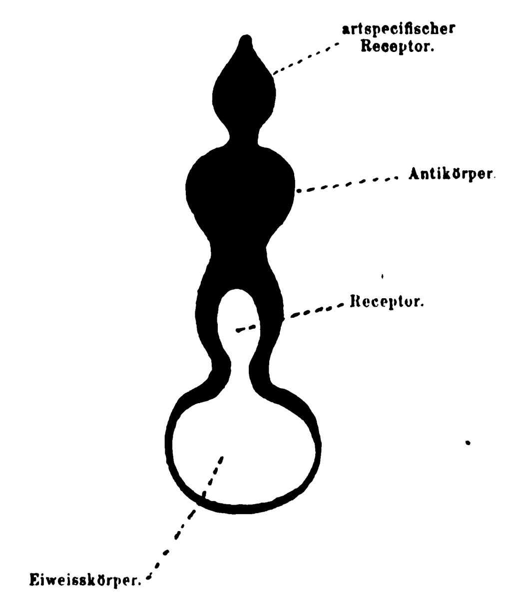
Welche Aufschlüsse über die Bedeutung der Immunität für den parenteralen Eiweissstoffwechsel geben nun die Versuche an Ziegen?

Bei der nicht vorbehandelten Ziege hatten wir festgestellt, dass im Gegensatz zum Hunde parenteral zugeführtes fremdes Eiweiss nicht zerlegt, bezw. vom Organismus verwerthet werden kann. Sobald die Ziege jedoch immun wird, erfolgt eine Vermehrung des Eiweisszerfalles, in welche doch wohl diejenige des artfremden mit einbegriffen ist. Im Sinne der einleitenden Ausführungen kann man also nach den mitgetheilten Thatsachen sich wirklich denken, dass bei der Ziege nur auf dem Umwege der Immunisirung möglich ist, was der Hund bereits physiologischerweise vermag. Fragen wir uns, wie die Immunität dies zu Stande bringt, so ist es das Nächstliegende, dass sie aus artfremdem Eiweiss gleichsam arteigenes herstellt.

Eine anschauliche Vorstellung der hier obwaltenden Verhältnisse könnte man sich mit Hilfe der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie bilden. Nach dieser ist die specifische Arteigenthümlichkeit an eine bestimmte Gruppe des Eiweissmoleküls gebunden, welche Ehrlich als Receptor bezeichnet. Dieser stellt bei der Immunisirung das eigentliche Antigen dar und löst im Organismus die Bildung eines Antikörpers aus, der mit dem Receptor des immunisirenden Eiweisskörpers eine Verbindung eingehen kann. Dadurch wird die specifische Gruppe gleichsam in das Innere der Verbindung Antigen—Antikörper verlegt und somit für den Organismus ausgeschaltet (s. Figur auf S. 534). Für diese Vorstellung konnte schon v. Dungern einen experimentellen Beweis erbringen, indem er zeigte, dass rothe Blutkörperchen, welche in genügender Weise mit einem hämolytischen Amboceptor abgesättigt sind, die Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, eingebüsst haben können.

Arbeiten aus der neuesten Zeit haben nun auch die Vorstellung sehr verständlich gemacht, dass das einem immunisirten Thier injicirte art-

fremde Eiweiss nach eingetretener Bindung sich wie arteigenes verhält. Wie Pfeiffer und Friedberger[1]) an bacteriolytischen, Bordet[2]) an hämolytischen Immunseris zeigen konnten, besitzen nämlich die immunisatorisch erzeugten Amboceptoren nicht nur eine Gruppe, welche in den Receptor des Antigens eingreift, sondern noch eine andere, welche für die Thierart, von welcher der Amboceptor stammt, specifisch ist. Mit irgend einem Ziegenamboceptor gelingt es also einen Antiamboceptor zu erzeugen, welcher gegen alle Amboceptoren der Ziege wirkt, durch welche Antigene diese auch hervorgerufen sein mögen. Auf die Präcipitine übertragen, würde diese Anschauung ergeben, dass der aus der Verbindung des artfremden Eiweisses mit dem von der Ziege entstammenden Präcipitin entstehende Molekülcomplex den für Ziegeneiweiss specifischen Receptor trägt und somit vom Organismus der Ziege wie arteigenes Eiweiss behandelt werden kann.



Natürlich darf man sich nicht vorstellen, dass die Absättigung des injicirten Eiweisses durch das Präcipitin vollkommen in der Blutbahn vor sich geht; dazu würde in unsern Versuchen bei der Menge des injicirten Eiweisses das vorhandene Präcipitin wahrscheinlich gar nicht ausreichen. Vielmehr müssen wir annehmen, dass auch die in den Zellen vorhandenen Receptoren das Eiweiss an sich reissen und dadurch arteigen machen, eine Ansicht, für die übrigens ebenfalls v. Dungern in seinen schönen Versuchen eine experimentelle Grundlage geschaffen hat. Injicirte er das Plasma von Seethieren normalen Kaninchen, so war es tagelang im Blut mit Hilfe der biologischen Reaction nachweisbar. Benutzte er hingegen zu seinen Versuchen ein vorher gegen dieses Eiweiss immunisirtes Kaninchen, so verschwand es sofort. Das interessante war aber, dass

1) Centralbl. f. Bakter. I. Abth. 1903. Bd. 34. S. 70.
2) Annal. de l'institut Pasteur. 1904.

dasselbe eintrat, wenn die Präcipitine aus dem Blut des Kaninchens bereits verschwunden waren, und v. Dungern nimmt daher an, dass die bei der Immunisirung entstandenen Zellreceptoren das injicirte Eiweiss gebunden haben.

Wenn wir diese ganze Ableitung zunächst auch nur als hypothetisch bezeichnen wollen und können, so zeigt sie doch, dass unsere auf einem ganz anderen Wege gewonnenen Vorstellungen auch durch die Anschauungsweise der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie eine ungezwungene und plausible Erklärung erfahren.

Es sind zwei Voraussetzungen, an welche die dargelegte Anschauungsweise geknüpft ist. Erstlich die Specificität der Stoffwechseländerung, welche wir soeben einer besonderen Untersuchung zu unterwerfen im Begriffe sind. Weiterhin ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Präcipitinreaction und dem Eintritt der Stoffwechseländerung. Ob bei den Hunden, welche ja keine Präcipitine bilden, unter dem Einfluss der Vorbehandlung eine charakteristische Aenderung des parenteralen N-Stoffwechsels stattfindet, mussten wir vorläufig dahingestellt sein lassen. Bei den Ziegen war es jedenfalls sehr auffallend, dass der Eintritt der N-Vermehrung im Harn in einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Präcipitine zu stehen kam. Bei der ersten Ziege wurde selbst nach oftmaligen Injectionen der injicirte Stickstoff retinirt und erst bei dem letzten Versuche traten Stickstoffsteigerung und Krankheitserscheinungen hervor. Die Untersuchung des Blutserums ergab, dass es bei diesem Thiere sehr schwer war, Präcipitine zu erzeugen; erst vor der vorletzten Injection konnten wir das Auftreten eines ganz schwachen Präcipitins beobachten. Wir sind geneigt, anzunehmen, dass der unregelmässige Gang der Immunisirung, vor Allem die anfängliche Injection grosser Eiweissdosen, an diesem Verhalten die Schuld trägt. Aus diesem Grunde haben wir auch die zweite Ziege von vornherein mit kleinen Eiweissmengen behandelt und diese in regelmässigen Intervallen langsam gesteigert. Auf diese Weise gelang uns, wie schon erwähnt, die schnelle Erzeugung eines sehr kräftigen Präcipitins, und merkwürdigerweise reagirte diese Ziege sofort bei der ersten grossen Eiweissinjection, obwohl sie im Verlaufe der Immunisirung weit weniger Eiweiss erhalten hatte, als die erste mit erhöhter N-Ausscheidung und ging wenige Tage nachher zu Grunde.

Für den schon mehrfach erwähnten Versuch v. Dungern's, in welchem, auch wenn im Blute keine Präcipitine mehr anwesend waren, das Immunthier sofort das eingeführte fremde Eiweiss aus der Blutbahn zum Verschwinden brachte, können wir jetzt eine erschöpfendere Erklärung beibringen. v. Dungern dachte sich, dass das Eiweiss sofort von den Receptoren der Zellen verankert werde, sei es nun, dass diese in Folge der Immunisirung eine Vermehrung oder eine Erhöhung der Avidität erfahren haben. Wir haben durch unsere Versuche die Kenntniss hinzu gewonnen, dass das Eiweiss in den Zellen des Körperinnern bis zum Harnstoff zerlegt wird.

Der v. Dungern'sche Versuch zeigt übrigens, dass auch im Sinne unserer Anschauung der Nachweis von Präcipitinen im Serum des immu-

nisirten Thieres nicht unter allen Umständen der Stoffwechseländerung vorausgegangen zu sein braucht, da nach Massgabe dieses Versuchs die Antikörper in den Zellen bereits entstanden sein könnten, bevor sie an die Säftemasse abgegeben worden sind.

Was kostet nun diese Umwandlung des artfremden in arteigenes Eiweiss den Organismus? Diese für Physiologie und Pathologie gleichwichtige Frage können wir natürlich nur in einer einzigen Richtung verfolgen.

Mit dem Begriff der Immunität, der ja weit älter als die eigentliche Immunitätslehre ist, verband man früher ausschliesslich die Vorstellung von Abwehr- und Heilkräften des Organismus, die entweder demselben von Natur eigen sind (natürliche Immunität) oder unter dem Einfluss von Infectionen erworben werden (künstliche Immunität). Allmählich aber erfuhren diese Begriffe eine Wandlung, zumal es sich herausstellte, dass auch dem Körper einverleibte, an sich ungiftige Stoffe, wie rothe Blutkörperchen, Serum, Fermente etc., die Bildung von specifischen Antikörpern auslösen. Bei diesen Vorgängen konnte von einer Heilung im eigentlichen Sinne keine Rede mehr sein, und der Begriff der Immunität erhielt demgemäss eine mehr physiologische Bedeutung, indem man darunter die Thätigkeit des Organismus versteht, auf die Einführung geeigneter Substanzen mit der Bildung specifischer Antikörper zu antworten. Darnach bildet also die Specifität das charakteristische Merkmal der Immunitätsreactionen.

Unsere Versuche haben uns zur Fesstellung einer bei der Immunität eintretenden, bisher nicht bekannten Reaktion des Organismus geführt, welche dadurch an Bedeutung gewinnt, dass sie eine eingreifendere Veränderung in den Stoffwechselvorgängen, die zweifellos für den Organismus nicht gleichgültig ist, darstellt und auf einige schon lange bekannte, bisher aber noch nicht erklärte Vorgänge bei der Immunität einiges Licht wirft. Es dürfte allen Forschern, die auf dem Immunitätsgebiet Erfahrung haben, bekannt sein, dass die Versuchsthiere die Immunisirung mit einem an sich ungiftigen Eiweiss meist sehr schlecht vertragen. Sie verfallen einer fortschreitenden Abmagerung, häufig tritt nach lange fortgesetzten Injectionen der Tod des Thieres ein. Auf diese Verhältnisse hat neuerdings A. Wolff[1]) wieder hingewiesen. Bei der eigentlichen Giftimmunisirung sind ähnliche Verhältnisse ebenfalls beobachtet. So gelingt es oft nicht, giftempfindlichen Thieren, trotz des Auftretens specifischer Antitoxine, einen wirklichen Schutz zu verleihen, da diese Thiere im Gegentheil empfindlicher gegen das Gift werden. Schon Behring äusserte sich, dass es aus diesem Grunde sehr schwierig ist, die sehr empfindlichen Meerschweinchen gegen Diphtheriegift zu immunisiren. Diese Thatsache, die unter dem Namen der Ueberempfindlichkeit in der Immunitätslehre eine grosse Rolle gespielt hat, scheint uns im Zusammenhang mit den Erfahrungen bei der reinen Eiweissimmunität darauf hinzuweisen, dass die Bildung von Schutzstoffen kein für den Organismus gleichgültiger Vorgang, sondern mit einer Schädigung desselben verbunden

1) Berl. klin. Wochenschr. 1904.



ist, und es ist uns, wie wir glauben, gelungen, für diese Thatsache auf experimenteller Grundlage theilweise die Erklärung zu geben.

Zunächst mögen einige Bemerkungen über das Verhalten unserer beiden Ziegen bei den Immunisirungsversuchen folgen. Während Ziege I die ersten grossen Injectionen anscheinend ohne Nachtheil vertrug, verlor sie nach der Injection am 15. Februar die Fresslust und zeigte eine unzweideutige Apathie. Auffällig war eine starke Miosis. Am folgenden Tage waren alle Symptome geschwunden. Nach der Injection am 25. Februar zeigte sich dasselbe Krankheitsbild, nur in stärkerem Maasse und von längerer Dauer. Die am 6. März folgende Injection führte sodann den Tod des Thieres am folgenden Tag herbei. Die Untersuchung der Organe, für deren Ausführung wir Herrn Privatdocent Dr. Westenhöffer zu besonderem Danke verpflichtet sind, ergab keinen direkten sonstigen Anhaltspunkt für die Todesursache. Wir lassen den Befund kurz folgen.

Mikroskopische Untersuchung der frischen Nieren: Rinde und Marksubstanz ausgedehnt getrübt. Die Epithelien enthalten stellenweise so reichlich Körnchen, dass weder die Kerne, noch die Zellgrenzen sichtbar sind und die Kanälchen ganz damit ausgefüllt erscheinen. Auf Zusatz von Essigsäure verschwindet die Mehrzahl, worauf meistens auch die Kerne der Zellen sichtbar werden. Eine Anzahl von Körnchen bleibt jedoch sichtbar; diese verschwinden auch nicht auf Zusatz von Natronlauge.

Formolhärtung, Gefrierschnitte, Hämalaunfärbung: Die Zellkerne durchweg erhalten. Epithelien trübe. Kanälchen zum Theil auffallend schmal, wie atrophisch, besonders in der Rinde; eine grosse Anzahl aber auffallend weit, besonders im Mark. Glomeruli und ihre Kapseln durchweg ohne Veränderung, nur an einigen wenigen Quellung und Körnung des Kapselepithels.

Im Mark und Rinde eine fast gleichmässige Bindegewebsentwickelung; nur an wenigen Stellen, besonders um einige Glomeruli herum, kleinzellige Infiltration. Keine Granulierung der Oberfläche, keine Einziehung des Bindegewebes, das im allgemeinen locker gefügt und ziemlich kernreich ist. Sudanfärbung bleibt negativ. (Keine Verfettung.)

Leber: Ohne wesentliche Veränderung. Geringe periphere Fettinfiltration.

Darm: Geringe Vermehrung des lymphoiden Gewebes in der Mucosa und Submucosa; sonst keine wesentliche Veränderung.

Lungen und Herz ebenfalls ohne pathologischen Befund.

Die andere Ziege, welche die kleinen, zum Zweck der Immunisirung vorgenommenen Eiweissinjectionen anstandslos vertragen hatte, erkrankte nach der Injection am 11. März am folgenden Tage in der schwersten Weise unter den Erscheinungen von Miosis, Dyspnoe und hochgradiger Myatonie. Dabei bestand Heisshunger und starker Durst. Im gewöhnlichen Sinne collabirt waren beide Thiere auf der Höhe der Vergiftung keinesfalls. Auch liess sich keine wesentliche Temperaturerhöhung nachweisen. Am 14. März erfolgte der Tod. Die Untersuchung der Organe post mortem ergab ebenfalls keinen wesentlichen Befund. Beide Ziegen zeigten ferner im Verlauf der Immunisirung eine beträchtliche Abmagerung.

Ergab somit die anatomische Untersuchung keinen Anhalt für die Beurtheilung der beobachteten schweren Krankheitsbilder, so scheint uns ein Blick auf unsere Stoffwechseltabellen eine Erklärung dafür zu liefern.

Es ist nämlich höchst auffallend, dass die Erkrankung der Ziegen zeitlich zusammenfällt mit der vermehrten N-Ausscheidung nach der Eiweissinjection. Offenbar ist der parenterale Abbau des Eiweisses beim Pflanzenfresser ein Vorgang von deletärer Wirkung, während er beim Hunde etwas ganz Physiologisches und Indifferentes darzustellen scheint, ein weiterer Beweis für den wiederholt betonten grundsätzlichen Unterschied zwischen Hund und Ziege. Wie weit der ausgeschiedene Stickstoff auf Rechnung gerade des injicirten Eiweisses zu setzen ist, ist schwer zu entscheiden; sicher ist jedenfalls, dass auch ein Zerfall von Körpereiweiss mitstattfindet, da die Vermehrung der N-Ausscheidung die N-Zufuhr so bedeutend übertraf.

Auch die progressive Abmagerung im Verlaufe der Immunisirung erfährt vielleicht aus unseren Tabellen eine Beleuchtung. Als Ausdruck dieser Ernährungsstörung müsste man bei Bilanzversuchen eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung gegenüber der Einfuhr constatiren, und es ist daher vielleicht nicht ohne Interesse, dass bei gleichbleibender Nahrungsaufnahme Ziege I in der späteren Versuchsperiode eine durchschnittlich höhere N-Ausscheidung hatte, als im Beginn. Wodurch diese dauernde Schädigung des Organismus verursacht wird, ist zweifelhaft; doch ist daran zu denken, dass möglicher Weise die dauernde Anhäufung artfremden Eiweisses in den Geweben zu einer Störung des Stoffwechsels führt. Damit würde es auch übereinstimmen, dass Hunde, welche das Eiweiss sofort ausscheiden, keine deutliche Kachexie während der Immunisirung zeigen.

Angesichts dieser Thatsachen muss man sich doch fragen, ob der Immunisirungsvorgang überhaupt lediglich aus dem teleologischen Gesichtspunkt betrachtet werden darf, d. h. ob er im Sinne der älteren Medizin schlechthin unter allen Umständen eine Heilung oder Abwehr bedeutet? Aus unseren Versuchen scheint hervorzugehen, dass der immunisirte Organismus gegenüber dem normalen eine erhöhte Fähigkeit erworben hat, körperfremde Substanzen zu zerlegen. Wie sich bei Toxinen, welche als Antigene doch wohl in eine gewisse Analogie gebracht werden dürfen mit dem fremden Eiweiss, die Verhältnisse gestalten, kann man auf Grund unserer Versuche natürlich nicht voraussagen. Soviel ist jedenfalls sicher, dass die Kosten, welche dem immunisirten Organismus durch die Elimination der Antigene verursacht werden, ganz allgemein recht beträchtliche sind und das Maass seiner Leistungsfähigkeit auch überschreiten können, was das Versuchsthier sterbend beweist.

XXX.

Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.
(Director: Physikus Dr. Nocht.)

Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfection.

Von

Dr. **Martin Mayer,**
Assistent am Institute.

Unsere Kenntnisse über den Entwicklungsgang, besonders aber auch über die Art der krankmachenden Wirkung der Trypanosomen sind noch sehr lückenhaft. Dass eine besondere Giftwirkung im Körper der befallenen Thiere eintreten muss, ist sicher, denn die Annahme, dass etwa allein durch mechanische Ursachen oder die Nahrungsaufnahme der Organismen Krankheit und Tod erklärt werden könnten, ist durch die Biologie des Trypanosoma Lewisi ausgeschlossen. Hier haben wir oft eine ungeheuer starke Blutinfection und doch zeigen die meisten befallenen Ratten kaum Gesundheitsstörungen. Da doch auch hier wohl zeitweise ein Zerfall abgestorbener Individuen stattfindet, wird kaum eine Giftwirkung aufgelöster Leibessubstanz der krankmachende Factor sein können. Es muss daher die Nachforschung nach Toxinen bei befallenen Thieren nach wie vor unser Hauptziel sein, da sich ja nur auf diese Weise ein Weg zu wirksamer antitoxischer Therapie finden lassen wird. Dazu müssen wir aber vor Allem nach etwaigen Veränderungen des Blutes und der Organe suchen, in denen sich die Trypanosomen vornehmlich vorfinden, um Vergleiche mit anderen Infectionskrankheiten ziehen zu können und nähere Aufschlüsse über die Lebensweise der Trypanosomen im Warmblüterkörper zu erhalten.

Ich glaube in Folgendem einen kleinen Beitrag zu diesen Fragen geben zu können, indem ich über einige Versuche berichte, die ich im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten bei mit Trypanosoma Brucei und Elmassiani inficirten Thieren anstellen konnte.

I. Ueber das Verhalten der Eiweisskörper des Blutplasma bei experimenteller Nagana (Tsetse-Krankheit).

In einer gemeinsamen Arbeit mit L. Langstein (1) konnte ich früher das Verhalten der Eiweisskörper des Blutplasmas bei verschiedenen experimentellen Bakterieninfectionen studiren und es erschien daher zweckmässig, zu prüfen, wie sich demgegenüber das Blut bei Trypanosomenkrankheiten verhalte. Die experimentelle Nagana der Hunde ist

zu diesem Studium sehr geeignet, weil diese Trypanosomenart eine reichliche Blutinfection beim Hunde hervorruft, die stets tödtlich endet, ferner auch, weil Hunde besonders brauchbar sind, zur Gewinnung der nöthigen Blutmenge zu solchen quantitativen Bestimmungen.

Der betreffende Trypanosomenstamm war durch zahlreiche Hundepassagen für Hunde äusserst virulent geworden, so dass die Infection in 6—8 Tagen zum Tode führte.

Das Blut der gut inficirten, meist dem Tode nahen Thiere wurde aus der Carotis entnommen, mit 3 procentiger Fluornatriumlösung gemischt, so dass eine 0,56 procentige Lösung entstand. Im gewonnenen Plasma wurden nach der Reye'schen Methode (2), genau wie in der oben citirten Arbeit, die Eiweisskörper quantitativ durch fractionirte Ausfällung mit Ammoniumsulfat bestimmt, nachdem eine Nachprüfung der Fällungsgrenzen die Richtigkeit der Reye'schen Zahlen für Hunde ergeben hatte. Zur Controlle wurden natürlich zunächst eine Anzahl normaler Hunde untersucht; es war hierbei vorauszusehen, dass die Schwankungen wegen der Verschiedenheit der Hunderassen vielleicht grösser sein würden, wie bei Kaninchen, weshalb möglichst gleich schwere Thiere benutzt wurden. Das Ergebniss der Versuche ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Gehalt des Hundeplasma an Eiweisskörpern, berechnet auf 18 ccm Fluornatrium-Plasma.

Je 18 ccm 0,56 proc. Fluornatrium-Hundeplasma enthielten beim:	Fibrinogen	Globulin	Gesammtglobulin (Fibrinog. + Globul.)	Albumin	Verhältniss von Globulin : Albumin	Verhältniss von Gesammt-globulin : Albumin	Gesammteiweiss
Normalhund I (Pintscher) . .	0,0710	0,1735	0,2445	0,4597	1 : 2,6	1 : 1,9	0,7042
„ II (Fox-Terrier) .	0,0837	0,2160	0,2997	0,4386	1 : 2,0	1 : 1,5	0,7383
„ III (Wolfspitz) .	0,0451	0,2084	0,2535	0,4462	1 : 2,1	1 : 1,8	0,6997
Tsetsehund I (kurzhaariger Pintscher)	0,0391	0,3647	0,4038	0,3258	1 : 0,9	1 : 0,8	0,7296
Tsetsehund II = Normalhund I	0,0820	0,2117	0,2939	0,3924	1 : 1,8	1 : 1,3	0,6863
„ III (Teckel) . . .	0,0692	0,3068	0,3760	0,3650	1 : 1,2	1 : 0,9	0,7410

Es zeigt sich, dass normaler Weise im Hundeplasma die Globuline ziemlich schwanken, während die Albuminwerthe recht constant sind. Der Eiweissquotient, d. i. das Verhältniss des Gesammtglobulins (Fibrinogen + Globulin) zum Albumin, schwankte zwischen den Zahlen 1 : 1,5 und 1 : 1,9; er näherte sich also dem früher von Langstein und mir für Kaninchen gefundenen Werthe von 1 : 2.

Bei den drei Tsetse-Hunden tritt trotz der auch hier erheblichen Schwankungen ein bemerkenswerther Unterschied hervor, nämlich die hohen Werthe der Globulinfraction und die geringen des Albumins. Während der Albumingehalt in den Normalproben im Minimum 0,4386 betrug, wird in drei Tsetse-Versuchen 0,4 nirgends erreicht, das zeigt sich

sofort an dem Eiweissquotient, der in zwei Versuchen sogar unter 1 : 1 herabsinkt.

Am ausgesprochensten zeigt sich die Wirkung der Infection bei dem mit Tsetse-Hund II bezeichneten Thiere. Dies Thier ist das gleiche wie der Normalhund I. Das betreffende Thier (Pinscher) wurde 11 Tage nach der ersten Operation mit Trypanosoma Brucei inficirt und am fünften Tage danach in schwerkrankem Zustande entblutet. Dies Thier, das vorher neben dem geringsten Globulinwerthe (0,1735) den höchsten Albumingehalt (0,4597) hatte, zeigt unter dem Einfluss der Infection die Veränderungen dieser Eiweissfractionen in charakteristischer Weise.

Das Ergebniss dieser Versuche ist demnach die bemerkenswerthe Thatsache, dass sich die Eiweisskörper des Blutplasma bei Trypanosomeninfection genau so verhalten, wie bei Infectionen mit Bakterien: Unter dem Einfluss der Trypanosomenerkrankung (Tsetse) zeigt das Blutplasma des Hundes eine Zunahme des Globulins und eine beträchtliche Abnahme des Albumins. Der Eiweissquotient sinkt dadurch bis unter 1 : 1. Der Gesammteiweissgehalt schwankt auch normalerweise beträchtlich, so dass eine nennenswerthe Vermehrung nicht zu constatiren ist; auch das Fibrinogen ist in beiden Fällen grossen Schwankungen unterworfen.

Es ist daher auf diese Weise nicht möglich gewesen, einen Unterschied der Trypanosomeninfection gegenüber der Infection mit Bacterien und Bacterientoxinen nachzuweisen und es liegt die Annahme nicht fern, dass wir in diesem wechselseitigen Verhalten der wichtigsten Eiweisskörper des Blutplasma eine constante Reaction des Blutes gegenüber toxischen Einflüssen irgend welcher Art zu erblicken haben.

Protokolle.

I. Tsetse-Hund I, kurzhaariger Pinscher, wird am 8. Juni 1904 mit 2 ccm Tsetse-Hundeblut und Kochsalzlösung ($\overline{aa}$) subcutan inficirt und am 13. Juni, nachdem starke Infection festgestellt, aus der Carotis entblutet.

II. Tsetse-Hund II = Normal-Hund I, Pinscher vom 6. Juni, wird am 17. Juni mit Tsetse (genau wie Hund I) inficirt und am 21. Juni schwerkrank entblutet.

III. Tsetse-Hund III (Teckel), 27. Juni inficirt, wird am 2. Juli nach festgestellter starker Infection entblutet.

II. Versuche mit Trypanosomen-Extracten.

Kanthack, Durham und Blandford (3) haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass beim Centrifugiren trypanosomenhaltigen Blutes die Trypanosomen sich in der oberen Partie des Blutkörperchensediments absetzen, bei reichlicher Infection sogar als weissliche Schicht sichtbar seien. Auch Laveran und Mesnil (4) haben von dieser Eigenschaft Gebrauch gemacht zur Isolirung der Trypanosomen. In der electrischen Centrifuge ist es mir auf diese Weise gelungen, die Trypanosomen fast gänzlich ohne Beimengung von weissen und rothen Blutkörperchen in grossen Mengen zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurde das durch Defibriniren oder Zusatz von Natrium citricum ungerinnbar gemachte

Blut zunächst nur 1—2 Minuten centrifugirt, dann, nach mikroskopischer Controlle, die obere Flüssigkeitsschicht abgehebert und darauf eine Viertelstunde weiter centrifugirt. In jedem Röhrchen setzen sich dann die Trypanosomen als feste Masse ab, die im mikroskopischen Bilde ein durch die Geisseln fest verfilztes Trypanosomenmaschenwerk zeigt. In Kochsalzlösung erfolgt eine weitere Reinigung von letzten Serumresten, auch kann durch Aufschwemmen der erst abgesetzten Blutkörper in Kochsalzlösung und Wiederholung des Processes noch der Rest der darin verbliebenen Trypanosomen gewonnen werden. Diese Trypanosomensedimente wurden sodann in wenig 0,87 proc. Kochsalzlösung wieder aufgeschwemmt und zu den folgenden Versuchen benutzt.

Versuch I. Am 18. August 04 wird ein grosser, mit Trypanosoma Brucei inficirter Collie am fünften Krankheitstage aus der Carotis entblutet und das Blut durch Zusatz einer Lösung, die 5 pCt. Natrium citricum und 0,87 pCt. Kochsalz enthielt, im Verhältniss von 1 Theil Lösung auf 25 Theile Blut ungerinnbar gemacht. Aus dem Blute werden nach oben geschilderter Methode die Trypanosomen abcentrifugirt und in isotonischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Alle Proben werden auf 37 ° gebracht. Schon nach wenig Stunden zeigt sich eine Auflösung der Trypanosomen-Leiber und es sind nur noch die grossen Kerne und die Geisseln differencirt, das Protoplasma ist nur noch durch einen Schleier im gefärbten Präparate angedeutet. Nach 2 mal 24 Stunden zeigen sich immer noch die Kerne erhalten, wenn auch als stark gequollene, nicht scharf conturirte rundliche Gebilde. Ein Theil der Extracte wird durch Pukalfilter filtrirt.

Mit den Pukalfiltraten werden zwei Mäuse inficirt und zwar erhält: Maus I 1 ccm subcutan. Maus II 1 ccm intraperitoneal.

Beide Thiere zeigen keinerlei Krankheitserscheinungen: sie werden 8 Tage nach der Injection mit Tsetse inficirt und sterben beide, die eine 6, die andere 8 Tage nach der Infection, nachdem Trypanosomen im Blut constatirt waren.

Mit dem klar filtrirten übrigen Theil wird zur Prüfung auf Präcipitine folgende Versuchsreihe angesetzt:

Trypanosomenextract .	1,0 ccm	+ 0,5 ccm Tsetse-Hunde-Serum	+ 0,87 proc. NaCl-Lösung ad 1,5 ccm
"	0,5 "	+ 0,5 " "	
Trypanosomenextract im Vacuum auf $^1/_3$ Volum eingeengt	0,5 "	+ 0,5 " "	
Trypanosomenextract .	0,5 "		
$^1/_3$ " .	0,5 "		
Tsetse-Hunde-Serum .	0,5 "		

Nach 24 Stunden sind alle Proben klar und ohne jede Ausfällung.

Versuch II. Am 10. October wird ein mit Trypanosoma Brucei nficirter Hund am sechsten Krankheitstage entblutet und das Blut durch Natrium citricum-Lösung ungerinnbar gemacht. Die Trypanosomen werden rein centrifugirt und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Am 11. October wird die Aufschwemmung eine Viertelstunde auf 58 ° erwärmt, um evtl.

überlebende Trypanosomen abzutöten; zur Conservirung werden einige Tropfen Chloroform zugesetzt.

Thierversuche: Ratte I erhält am 13. October 2,0 ccm subcutan, am 15. October 2,5 ccm subcutan.

Ratte II erhält am 13. October 1,5 ccm, am 15. October 2,5 ccm subcutan.

Die Thiere reagiren absolut nicht. Am 22. und 25. October wird Blut bezw. Serum aus der Schwanzspitze beider Thiere entnommen. Das Serum, trypanosomenhaltigem Blute auf dem Deckglase zugesetzt, zeigt keinerlei Einwirkung.

Am 1. November werden beide Ratten mit Trypanosoma Brucei inficirt, zeigen am 3. November Trypanosomen im Blut. Am 6. November stirbt Ratte I, am 7. November Ratte II an Tsetse.

Aus den Thierexperimenten mit den Trypanosomen - Extracten ging also hervor, dass dieselben: 1. keinerlei toxische Wirkung haben; die Thiere reagirten weder durch Fieber, noch durch andere Krankheitserscheinungen; 2. dass sie selbst in grösseren Dosen injicirt (Versuch II), keinerlei präventive Wirkung gegen nachfolgende Tsetse - Infection, noch irgend einen verzögernden Einfluss auf den Ablauf dieser Infection ausüben; 3. dass sie dem Blute der damit behandelten Thiere keine agglutinirenden oder abtötenden Eigenschaften gegenüber Trypanosomen in vitro verleihen. Laveran und Mesnil haben mit Injection ähnlicher Extracte selbst bei grössten Dosen keinerlei toxische Einwirkungen gesehen, weder bei subcutaner noch bei intracerebraler Application.

Versuch III. Am 15. August 1904 wird ein Tsetse-Hund am 5. Krankheitstage entblutet. Das Blut wird durch Natrium citricum ungerinnbar gemacht und die Trypanosomen durch fractionirtes Centrifugiren rein gewonnen und in Kochsalzlösung aufgenommen.

Am 10. August zeigt die bei Zimmertemperatur gehaltene Aufschwemmung die Trypanosomen als compacte schmalzähnliche Masse in der Kuppe des Reagensglases angesammelt. Da die erste Versuchsreihe negativ ausgefallen war, was auf die mangelhafte Auflösung der Trypanosomen zurückgeführt wird, wird etwas Trypsin zugesetzt und das ganze gleichzeitig mit einer Controllaufschwemmung ohne Trypsin in 37° gebracht. Am 17. August ist die Trypsinprobe halb verdaut, sie wird noch bis 19. August stehengelassen und dann filtrirt. Das Filtrat wird zu Präcipitirungsversuchen benutzt.

1. Trypanosomenextract (Trypsinprobe) 0,5 ccm werden versetzt mit Tsetse-Hundeserum . . . . 0,5 „

Schon nach einer Stunde zeigt sich Trübung. Am 20. August früh enthält das Röhrchen einen dickflockigen, bröckeligen Niederschlag. Die mikroskopische Prüfung zeigt amorphe Schollen ohne Structur. Die Controllröhrchen sind klar.

2. Trypanosomenextract (Trypsinprobe) 0,1 ccm
dazu Tsetse-Hundeserum . . . . 0,5 „

Schon ca. $^1/_2$ Stunde nach der Mischung beginnender, nach 4 Stunden deutlicher bröckeliger Niederschlag.

3. Trypanosomenextract (Trypsinprobe) 0,3 ccm
dazu Mal de Caderas-Hundeserum . 0,5 „

Die Mischung ist noch nach 24 Stunden klar.

Es ist also in dieser Versuchsreihe gelungen, das Auftreten von specifischen Präcipitinen während des Verlaufes der Tsetse-Krankheit bei einem Hunde nachzuweisen.

Bemerkenswerth ist bei diesem Resultate zunächst die Thatsache, dass in dem zur Gewinnung des Präcipitins benützten Trypanosomenextract durch die tryptische Verdauung eine Zerstörung der präcipitogenen Substanz nicht stattgefunden hat. Dieses Ergebniss reiht sich also den Resultaten von Obermayer und Pick (5) für das Eiklar und denen Jakoby's (6) für das Ricin an, die eine Zerstörung der specifischen Substanzen durch Trypsin nicht constatirten, während Michaelis und Oppenheimer (7) bei Versuchen, die specifischen Körper aus Serum durch tryptische Verdauung eiweissfrei zu erhalten, negative Resultate erhielten.

Die Thatsache, dass unser offenbar an präcipitogener Substanz reicher Extract mit Blutserum eines an Mal de Caderas erkrankten Hundes nicht präcipitirte, giebt uns einen vielversprechenden Anhalt zur scharfen Differenzirung der ja morphologisch und biologisch oft nicht unterscheidbaren Trypanosomenarten. Für Mal de Caderas und Nagana, die mir zur Verfügung standen, ist diese Prüfung ja weniger wichtig, da diese beiden Arten heute wohl allgemein als different anerkannt sind. Wichtig aber dürfte eine solche Art-Trennung durch specifische Präcipitine, z. B. für die Surra und Nagana, werden, bei denen noch viele Forscher eine Verschiedenheit nicht anerkennen und bei denen doch wegen epidemiologischer und prophylactischer Fragen die sichere Differencirung eminent practische Bedeutung hat.

Dass jedoch besonders günstige Momente noch unaufgeklärter Art für den positiven Ausfall der Reaction nöthig sind, zeigt das negative Ergebniss der ersten Versuchsreihe. Ich vermuthe, dass die Hauptursache hierfür die schwere Auflösbarkeit der Kernsubstanz ist, welch letzterer ich hauptsächlich die specifische Wirkung zuschreiben möchte, die aber durch Autolyse allein, selbst bei längerem Verweilen, in Bruttemperatur nicht stattfindet. Ferner ist nicht bei jeder Trypanosomenart die Infection des Blutes eine so reichliche, dass genügende Mengen Trypanosomen zur Gewinnung des Extractes erhalten werden können. Der positive Ausfall der Versuche veranlasst mich schon heute zur Veröffentlichung, um andere zur Wiederholung mit geeignetem Material anzuregen.

III. Ueber Lipämie bei Mal de Caderas der Hunde.

Hunde, die mit Trypanosoma equinum s. Elmassiani inficirt werden, einer in Süd-Amerika bei Einhufern fast gleichzeitig von Voges und Elmassian entdeckten Trypanosomenart, gehen daran in einem längeren Zeitraum als bei Tsetse zu Grunde. Dabei zeigen sich die morphologisch den Naganaparasiten sehr ähnlichen Trypanosomen meist spärlicher im Blut, aus dem sie zeitweise ganz verschwinden können. Der Tod der

Hunde erfolgte bei unserem Stamme, der eine grössere Reihe Hundepassagen durchgemacht hatte, in drei bis vier Wochen.

Schon verschiedenen Beobachtern war es bei Nagana und Caderas aufgefallen, dass die Thiere, und zwar besonders Hunde, im Verlauf der Erkrankung zwar stark abmagerten, dass aber bei der Section sich noch ganz colossale Fettdepots unter der Bauchhaut und besonders intraperitoneal vorfanden. So constatirte Schilling (8) beim Hunde, dass das Netz und Mesenterium oft geradezu von weissem, derbem Fette strotzte im Gegensatz zu dem Schwunde der Muskulatur. Auf seine Veranlassung wurde deshalb auch von Stähelin (9) im Rubner'schen Institute ein Stoffwechselversuch am Naganahunde vorgenommen, der zwar diese Frage nicht löste, aber zur Constatirung eines „toxogenen Fettzerfalls" neben dem toxogenen Eiweisszerfall führte.

Bei unseren Caderashunden fiel mir im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit schon mikroskopisch im frischen Präparate oft die ungeheure Zahl feinster lichtbrechender Körnchen auf, die in einem Falle durch Osmiumschwärzung als Fett nachgewiesen werden konnten. Makroskopisch zeigte in einigen Fällen das Serum oder Plasma beim Absetzen sofort eine hochgradige milchige Trübung, wie sie der Lipämie eigenthümlich ist. Bei den Naganahunden, die gleiche, nicht sehr fette Nahrung erhielten, fand sich niemals Lipämie.

Ich nahm daher in drei Fällen Veranlassung, im Soxhlet'schen Apparate das Fett quantitativ zu bestimmen, und zwar zweimal im Blute, einmal im Serum.

Das Ergebniss war:

I. Hund makroskopisch hochgradige Lipämie. Das Blut enthält 0,3 pCt. Fett.

II. „ „ „ „ Das Serum enthält 0,39 Procent Fett.

III. „ „ „ geringe Lipämie. Das Blut enthält 0,52 pCt. Fett.

Die absoluten Zahlen sind also durchaus nicht in extremem Maasse erhöht, eine Beobachtung, die bei anderen Fällen von Lipämie schon öfters gemacht wurde. So z. B. bei der Lipämie der Diabetiker. Bei dieser fand Schwarz (10) gleichfalls keine absolute Vermehrung und konnte demnach auch constatiren, dass zur lipämischen Beschaffenheit des Blutes nicht absolut eine Vermehrung des Fettes gehört, sondern dass sie allein durch eine veränderte Form, mit der das Fett im Blute kreist, verursacht sein kann, wahrscheinlich in Folge Herabminderung der lipolytischen Kraft des Blutes.

Ich habe bisher nirgends diese mir öfters auffallende Lipämie bei Trypanosomenkrankheiten erwähnt gefunden, und glaube doch, dass auch sie bei dem noch nicht aufgeklärten Stoffwechsel bei Trypanosomeninfection Beachtung verdient.

Ergebnisse.

1. Die Eiweisskörper des Blutplasmas verhalten sich bei der Naganainfection der Hunde genau wie bei bacteriellen In-

fectionen. Die Blutglobuline nehmen zu, das Albumin nimmt ab. Dadurch sinkt der sonst ungefähr 1 : 1,5—2 betragende Eiweissquotient (Globulin + Fibrinogen : Albumin) bis unter 1 : 1. — Vielleicht ist dies Verhalten des Blutplasmas eine constante Reaction gegenüber den verschiedensten toxischen Einwirkungen.

2. Durch Centrifugiren gewonnene Kochsalzaufschwemmungen von Trypanosomen (Tr. Brucei) waren weder thierpathogen, noch schützten sie gegen spätere Infection mit lebenden Trypanosomen, auch verliehen sie dem Serum der damit behandelten Thiere keine agglutinirende oder sonst schädigende Kraft auf Trypanosomen ausserhalb des Thierkörpers.

3. Es gelang, mit Tsetse-Trypanosomenextract und Tsetse-Hundeserum eine specifische Präcipitirung zu erhalten. Mit Hundeserum von Mal de Caderas blieb diese Präcipitirung aus. Vielleicht gelingt hierdurch die scharfe Trennung biologisch ähnlicher Arten. (Surra und Nagana z. B.)

4. Bei Hunden mit Mal de Caderas konnte mehrfach eine hochgradige Lipämie ohne erhebliche quantitative Vermehrung des Blutfettes nachgewiesen werden.

Literatur.

1. L. Langstein und M. Mayer, Hofmeister's Beiträge. Bd. 5. S. 69. 1903.
2. Reye, Wilhelm, Ueber Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Diss. Strassburg. 1898.
3. Kanthack, Durham und Blandford, Proceed Royal Soc. Bd. 60. 1898.
4. Laveran und Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris. Masson. 1904.
5. Obermayer und Pick, Wiener klin. Rundschau. 1902. No. 15. Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 22 und 1904. No. 10.
6. Jakoby, Hofmeister's Beiträge. 1901. S. 51.
7. Michaelis und Oppenheimer, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1902.
8. Schilling, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1904. Bd. 31.
9. Stähelin, Archiv f. Hygiene. Bd. 49. 1904. S. 77.
10. Schwarz, Archiv f. klin. Medizin. Bd. 79. 1903.

XXXI.

Aus der I. medicinischen Universitätsklinik der Kgl. Charité.

Ueber Bindungsverhältnisse zwischen Präcipitin und präcipitabler Substanz.

Von

Leonor Michaelis und **Paul Fleischmann.**

Dass die Bindung zwischen Präcipitin und präcipitabler Substanz keine vollständige ist, hat zuerst Eisenberg[1]) behauptet. Seine Angaben sind interessant genug, um wörtlich citirt zu werden:

„Das Resultat der Präcipitinreaction ist dadurch charakterisirt, dass ausser dem Reactionsproduct, dem Präcipitum, immer noch Ueberschüsse beider reagirender Substanzen nachweisbar sind, die aber durch frischen Zusatz der einen oder der anderen Substanz zur oberen Flüssigkeit sich nachweisen lassen. Wir stehen also vor der Erscheinung, dass zwei Substanzen, die für einander ausgesprochene Affinität zeigen, nach stattgehabter partieller Reaction nebeneinander existiren, ohne weiter reagiren zu können. Wir haben hier die Wirkung eines allgemeinen Gesetzes der chemischen Statik vor uns, wonach die Reaction still steht, wenn ein Gleichgewichtszustand zwischen den Componenten eines Systems eingetreten ist, den reagirenden Substanzen einerseits und dem Reactionsproduct andererseits."

In diesen Worten liegt also die erste Darlegung, dass die Präcipitinreaction eine unvollständige Reaction ist, eine Annahme, welche bekanntlich später von Arrhenius und Madsen auf die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin übertragen wurde. Diese Autoren sind aber noch weiter gegangen und suchten darzulegen, dass sich dieser Gleichgewichtszustand nach dem Guldberg-Waage'schen Massenwirkungsgesetz einstellt.

Eisenberg's Anschauungen wurden in ihrer Allgemeinheit nicht bestätigt. Zunächst konnte Th. Müller[2]) bei seinen mit dem Lactoserum als Präcipitin und Milch als präcipitabler Substanz ausgeführten Versuchen niemals beobachten, dass beide reagirenden Substanzen frei in einigermaassen nennenswerther Menge in der über dem Niederschlag

1) Bulletin de l'Académie des Sciences de Cracovie, Mai 1902.

2) Centralblatt für Bakteriologie 1903. Band 34.

stehenden Flüssigkeit vorhanden waren. Er bestätigt aber, dass unter Umständen eine Verbindung beider gelöst bleiben kann, nämlich bei einem Ueberschuss der präcipitablen Substanz. Auch von Dungern[1]), der Präcipitine, welche mit dem Blutplasma von gewissen Cephalopoden und kurzschwänzigen Krebsen erhalten waren, verwandte, bestreitet im allgemeinen die Möglichkeit einer Coexistenz von Präcipitin und präcipitabler Substanz. Er konnte durch geeignete Versuchsanordnung nachweisen, dass auch ihm hin und wieder begegnendes gleichzeitiges Vorkommen beider reagirender Substanzen auf der Anwesenheit von Partialpräcipitinen beruhte; dass also durch die Coexistenz von aufeinander nicht reagirenden Fractionen des Präcipitins und der präcipitablen Substanz ein Gleichgewichtszustand vorgetäuscht werden könne. Diesen Zustand möchten wir als den v. Dungern'schen Pseudo-Gleichgewichtszustand bezeichnen.

Wir sind nun gewissermaassen auf zufällige Weise zu der Erkenntniss gekommen, dass die von Eisenberg geäusserte Anschauung über den Verlauf der Präcipitinreaction wenigstens für gewisse Fälle und in gewissen Verhältnissen zu Recht besteht. Wir hatten die Absicht, die gegenseitigen Bindungsverhältnisse zu beobachten, bei gleichzeitiger Injection von Präcipitin und präcipitabler Substanz. Zu diesem Zwecke injicirten wir einem frischen Kaninchen in das eine Ohr intravenös 9 ccm eines recht kräftigen Rinder-Kaninchenserums (von Kaninchen 22, das zweimal je 20 ccm Rinderserum intraperitoneal erhalten hatte, Blutentnahme neun Tage nach der letzten Injection), und sofort darauf in das andere Ohr 4 ccm Rinderserum. Das Thier vertrug die Injection sehr gut, ohne die geringste Alteration zu zeigen. Nach $1^1/_2$ Stunden wurden diesem Thier aus der Carotis ca. 20 ccm Blut entnommen. Das Serum setzte sich ganz klar ab, gab aber sowohl mit dem zur Injection benutzten Präcipitinserum als auch mit präcipitabler Substanz gemischt, kräftige Niederschläge. Zunächt im Glauben, dass wir es mit einer Besonderheit der Bindung im lebenden Körper zu thun hätten, controllirten wir das Verhalten unseres Präcipitins im Reagensglase, indem wir je 10 ccm normales Kaninchen-Serum und die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung mit je 0,9 Präcipitin und 0,4 präcipitabler Substanz versetzten. Auch hier konnten wir in den vom Niederschlag abcentrifugirten Flüssigkeiten ebenso wie im Thierversuch und um es vorweg zu nehmen, ebenso wie bei der unverdünnten Mischung beider reagirenden Substanzen bei Einhaltung der gleichen Mengenverhältnisse sowohl Präcipitin als präcipitable Substanz, beides in erheblichem Maasse, im Centrifugat nachweisen. Die Niederschläge waren hier so deutlich und einwandsfrei, dass wir davon absehen wollen, die Protokolle zahlenmässig wiederzugeben. Nach einigen orientirenden Vorversuchen, die uns darüber belehrten, dass ähnliche Verhältnisse auch bei einem uns gerade zur Verfügung stehenden Pferde-Kaninchenserum (von Kaninchen 23, das zwei Mal je 20 ccm Pferdeserum intraperitoneal erhalten hatte, Blutentnahme 10 Tage nach der letzten Injection) zu

1) Centralblatt für Bakteriologie 1903. Band 34.

beobachten waren, setzten wir die folgende Versuchsreihe an. Die Zahl der Kreuzchen soll die Stärke der Reaction andeuten:

	α	β	γ	δ	ε	ς	η	ϑ
Pferde-Serum (verdünnt 1 : 20) . . .	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Pferde-Kaninchen-Serum (vom Kan. 23, verdünnt 1 : 20)	0,2	0,5	1,0	—	—	—	—	—
Pferde-Kaninchen-Serum (vom Kan. 23, verdünnt 1 : 5)	—	—	—	0.5	1,0	2,0	—	—
Pferde-Kaninchen-Serum (vom Kan. 23, unverdünnt)	—	—	—	—	—	—	0,8	1,6
Physiologische Kochsalzlösung . . .	1.5	1,2	0,7	1,2	0,7	0	0,9	0,1
Niederschlag nach 24 Stunden . . .	0	0	††	††	††	†††	††††	†††††

Die von den Niederschlägen abgehobenen Flüssigkeiten (C) wurden nunmehr auf ihren Gehalt an Präcipitin und präcipitabler Substanz durch Zufügen der unverdünnten Sera zu einigen Tropfen (T) des Centrifugats (C) in folgender Weise geprüft:

	C_α		C_β		C_γ		C_δ		C_ε		C_ς		C_η		C_ϑ	
Centrifugate, versetzt mit . . .	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.	4 T.
Pferde-Kaninchen-Serum (Kan. 23)	4 T.	—	4 T.	—	4 T.	—	4 T.	—	4 T.	—	4 T.	—	4 T.	—	4 T.	—
Pferde-Serum . .	—	1 T.	—	1 T.	—	1 T.	—	1 T.	—	1 T.	—	1 T.	—	1 T.	—	1 T.
Trübung nach 5 Min.	††	0	††	0	††	0	††	0	††	? Opalescenz	†	Opalescenz	geringe Trübung	††	Opalescenz	†††
Niederschl. n. 24 Std.	†††	0	†††	0	†††	0	†††	0	†††	Opalescenz	††	? Bodensatz	geringer Bodensatz!	††	geringer Bodensatz!	†††

Da wir bei dieser Versuchsreihe mit stark verdünnten Flüssigkeiten gearbeitet hatten, ist der Versuch nicht so eklatant ausgefallen; deshalb halten wir es bei diesem Versuche für angebracht, das genaue Protokoll zu geben.

Diese Reihe lässt also mit Sicherheit erkennen, dass die im Centrifugat befindliche präcipitable Substanz nach dem Ende der Reihe zu, wo also verhältnissmässig grosse Präcipitinmengen verwandt wurden, abnimmt, ohne dass jedoch in unserem Falle sie schon ganz verschwunden wäre, während überschüssiges Präcipitin erst in den letzten Röhrchen sich zu erkennen giebt. Unsere bisherigen Versuche zeigten also, dass selbst ein verhältnissmässig grosser Ueberschuss an Präcipitin — 105 fache Menge im letzten Röhrchen — nicht im Stande war, die gesammte präcipitable Substanz zu binden, so dass präcipitable Substanz und Präcipitin nebeneinander in Lösung blieben, dass dagegen das Präcipitin verhältnissmässig leicht durch eine einigermaassen erheblichere Menge von präcipitabler Substanz — s. Röhrchen δ, wo Präcipitin nur in sechsfacher Menge vorhanden war — gebunden wurde. In Bezug auf den letzten Punkt sei aber darauf aufmerksam gemacht, dass in den überstehenden Flüssigkeiten die präcipitable Substanz wohl leichter und einwandsfreier nachgewiesen werden kann, als das Präcipitin; denn es ist

leicht, die minimalsten Mengen präcipitabler Substanz zu erkennen; mit genügender Menge Präcipitin versetzt, geben sie immer noch einen Niederschlag. Aber es ist schwer, sehr geringe Mengen Präcipitin zu erkennen. Sucht man solche durch Zusatz sehr geringer Mengen präcipitabler Substanz zu erkennen, so wird doch bald die Empfindlichkeitsschwelle der Reaction überschritten; und sucht man sie durch Zusatz grösserer Mengen präcipitabler Substanz zu erkennen, so bleibt die Niederschlagbildung wegen Ueberschusses der präcipitablen Substanz aus.

Diese Versuche sollen beweisen, dass die Präcipitinbindung eine bis zu einem gewissen Grade unvollständige Reaction ist. Gelegentlich der lebhaften Discussion zwischen Arrhenius und Madsen einerseits und Ehrlich und seinen Mitarbeitern andererseits, hat es sich nach unserer Meinung als unberechtigt herausgestellt, die Bindungen von Toxinen und verwandten Körpern nach dem Massenwirkungsgesetz zu behandeln. Der eine von uns[1]) hat sich bemüht, dieses in einer kritischen Abhandlung auseinanderzusetzen. Aber es hiesse wohl über das Ziel hinausschiessen, wenn man deshalb überhaupt die Einstellung eines Gleichgewichtes und die eventuelle Unvollständigkeit der Reaction principiell leugnen wollte. Gerade weil nun v. Dungern nachgewiesen zu haben glaubte, dass bei Präcipitinen ein solcher Gleichgewichtszustand nicht vorkomme, veröffentlichen wir diese Versuche, welche zeigen sollen, dass es nicht nur den v. Dungern'schen Pseudo-Gleichgewichtszustand, sondern auch einen echten Gleichgewichtszustand bei der Präcipitinbindung giebt.

Gelegentlich einer Discussion über einen Arrhenius'schen[2]) Vortrag hatte Bredig darauf hingewiesen, dass auch bei Colloiden mitunter unvollständige Bindung vorhanden sein könne, die scheinbar im groben den Forderungen des Massenwirkungsgesetzes entspricht, eine Aehnlichkeit, die sogar Biltz[3]) zahlenmässig erwiesen hat, obgleich auch diese, ebenso wie Friedemann,[4]) die Voraussetzungen, welche die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes gestatten, durchaus leugnen.

1) L. Michaelis, Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin. Leipzig 1905.

2) Vortrag der Deutschen Bunsen-Gesellschaft. Zeitschrift für Electrochemie. X, S. 661.

3) Nachrichten der Kgl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen; mathematisch-physikalische Klasse 1904.

4) Zeitschrift für klinische Medicin. 55. Band. Heft 2.

XXXII.

Aus dem Laboratorium der I. med. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.

Zur Kenntniss der Hefegährung.

Von

Dr. **Hans H. Schmidt,**
ehemaliger Volontärarzt der Klinik.

Lépine hat mit Martz (1) die sehr interessante Beobachtung gemacht, dass Zusatz von Pankreas die Hefegährung verstärkt. Zu gleicher Zeit theilten Blumenthal (2), Burghart (2) und Bendix (3) mit, dass schwer vergährbare oder gar nicht vergährbare Zuckerarten sofort durch Bakterien vergährt wurden, wenn der Nährflüssigkeit sterilisirtes Pankreaspulver zugesetzt wurde. Ein ähnliches Resultat konnte Bendix einige Male erhalten, wenn er Pepton an Stelle des Pankreas nahm.

Diese Befunde sind nun nicht bloss an und für sich interessant, indem sie zeigen, dass es Substanzen wie das Pankreas giebt, welche Mikroorganismen in ihrer Gährfähigkeit activiren, ja sogar dieselben befähigen zu einer Thätigkeit, die sie auf reine Zuckerlösungen nicht besitzen.

Da nun in neuerer Zeit Cohnheim (4) und Rahel Hirsch (5) bei der Glykolyse der Gewebe zu einer ähnlichen Auffassung von der Wirkung des Pankreas auf dieselbe gelangt sind, so erschien es mir wichtig, die oben erwähnten Befunde nach verschiedenen Richtungen hin zu prüfen und die Untersuchungen über diesen Gegenstand zu erweitern.

Die Versuchsanordnung geschah in folgender Weise: Drei Erlenmeyer'sche Kolben wurden mit 300 ccm untern näher zu beschreibender Traubenzuckerlösung gefüllt, dem zweiten Gefäss (B) wurden 10 g Peptonum „Witte“ und dem dritten (C) 10 g Pankreatin der „Rhenania“-Werke Aachen hinzugesetzt, darauf das Ganze 3—4 Tage lang, 2 Mal täglich im Dampfkochtopf $1^1/_2$ Stunden sterilisirt. (In Versuch VII wurde übrigens statt des Pankreatin Pankreon derselben Fabrik aus äusseren Gründen gewählt).

Es folgte die Bestimmung des Zuckergehaltes der Lösungen mittelst Polarisation, nachdem das in Lösung B und C enthaltene Eiweiss zuvor, und zwar auf folgende Weise gefällt war:

Zu 10 ccm steril entnommener Lösung wurde nach Aussäuern mit ca. 1 ccm verdünnter Salzsäurelösung 10 ccm Phosphorwolframsäure (5 pCt.) genau hinzugesetzt, das Ganze auf 50 ccm aufgefüllt und dann filtrirt. Daraufhin war das Polarisationsresultat mit der Zahl 5 (entsprechend der Auffüllung auf 50 ccm) zu multipliciren.

Die Zuckerlösungen selbst wurden in gleicher Weise hergestellt, indem zu je 30 g Glucose 0,1 g Kaliumnitrit und 0,5 Mgsulfat hinzugesetzt und 300 ccm Wasser aufgefüllt wurden.

In drei Fällen ist eine entsprechend gleichmässig, aber höherprocentig hergestellte Lösung gewählt, die jedoch niemals 15 pCt. Glycose überschritt, entsprechend dem bekannten Concentrationsoptimum von 5—10 pCt. für gährungsfähige Zuckerlösungen.

Nachdem also der Zuckergehalt der einzelnen Lösungen bestimmt war, wurden sie mit einer der sogleich näher zu bezeichnenden Hefearten steril geimpft und zu weiteren Untersuchungen im Brutschrank bei 37° C. aufbewahrt. Die Hefen waren Reinculturen aus der Sammlung von Prof. Dr. P. Lindner aus dem botanischen Laboratorium des Instituts für Gährungsgewebe zu Berlin.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Lindner für die mir mehrmals bereitwilligst überlassenen Präparate ergebenst zu danken. Die Auswahl der Hefen, beliebig was die Beziehung der Culturen zu ihrem Wachsthumsort anbelangt, wurde von mir hinsichtlich ihrer Verjährungsfähigkeit für Glukose getroffen, und zwar derart, dass einige von ihnen sehr stark (3), andere weniger stark (2), einige wenig (1), ein Präparat (No. 75 der Sammlung) keine Traubenzucker zerstörende Wirkung auszuüben im Stande sind.

Die letzte Cultur ist wahrscheinlich leider — wie hier gleich bemerkt werden darf — durch einen unglücklichen Zufall vernichtet worden (vgl. Versuch VIa). Nähere Charakteristik mit Angabe der Verjährungsfähigkeit dieser Präparate zur Glucose, die unter den Versuchen selbst einzusehen ist, sind den Tabellen aus Lindner's Arbeit in der „Wochenschrift für Brauerei“ Berlin 1900 (No. 49—51) entnommen („Gährversuche mit verschiedenen Hefe- und Zuckerarten“).

Folgende Tabelle ergiebt die Resultate der Untersuchungen:

Versuch I.

Geimpft am 17. Januar 1904 mit Monilia candida (No. 271), Glukose stark (3) vergährend.

	A. reine Glukose (7 pCt.)	B. Glukose (6,5 pCt.) + Pepton	C. Glukose + Pankreatin
Am 19. Januar, 2. Tag	6,9 pCt.	6,5 pCt.	5,5 pCt.
„ 20. „ 3. „	6,9 „	6,0 „	3,0 „
„ 22. „ 5. „	6,5 „	5,75 „	3,0 „
„ 25. „ 8. „	6,1 „	5,75 „	2,0 „
„ 27. „ 10. „	5,8 „	5,5 „	1,0 „
„ 30. „ 13. „	5,5 „	weiteres Resultat durch	0,0 „
„ 1. Febr., 15. „	5,4 „	Verunreinigung beeinflusst.	

Versuch IIa.

	A. (6,8 pCt.)	B. (6,5 pCt.)	C. (6,5 pCt.)

Am 19. Februar 1904 geimpft mit Schizosaccharomyces Pombe (Lindner) (No. 173), Glukose stark (3) vergährend.

	A.	B.	C.
Am 21. Febr., 2. Tag	6,6 pCt.	5 pCt.	5 pCt.
„ 22. „ 3. „	6,4 „	0 „	1 „
„ 23. „ 4. „	5,3 „		0 „
„ 27. „ 8. „	5,3 „		

Versuch IIb. (Wiederholung von IIa.)

	A. (5,9 pCt.)	B. (6 pCt.)	C. (6 pCt.)

Am 27. Februar mit S. Pombe wiederholt.

	A.	B.	C.
Am 29. Febr., 2. Tag	5,6 pCt.	6,0 pCt.	4 pCt.
„ 1. März, 3. „	5,9 „	1,5 „	1 „
„ 2. „ 4. „	5,8 „	0 „	0 „

Am 2. März versuchsweise zum zweiten Male mit grösseren Hefemengen versetzt, darauf: •

	A.	
Am 4. März, 6. Tag	5,8 pCt.	
„ 5. „ 7. „	5,9 „	
„ 6. „ 8. „	5,8 „	u.s.w. ohne Aenderung bis zum 13. Tag beobachtet.

Versuch IIIa.

	A. (7,8 pCt.)	B. (6,5 pCt.)	C.. (6,5 pCt.)

Am 13. Februar 1904 geimpft mit Saccharomyces apiculatus (aus Himbeersaft, No. 697), Glukose stark (3) vergährend.

	A.	B.	C.
Am 15. Febr., 2. Tag	7,4 pCt.	6,5 pCt.	6,5 pCt.
„ 16. „ 3. „	7,4 „	6,5 „	6,0 „
„ 18. „ 5. „	7,4 „	6,5 „	6,0 „
„ 21. „ 8. „	7,4 „	6,5 „	5,0 „
„ 23. „ 10. „	6,8 „	6,0 „	4,0 „
„ 27. „ 13. „	6,8 „		

Versuch IIIb. (Wiederholung von IIIa.)

Geimpft am 3. März 1904.

	A. (7,1 pCt.)	B. (7 pCt.)	C. (6,5 pCt.)
Am 5. März, 2. Tag	7,0 pCt.	6 pCt.	6,25 pCt.
„ 6. „ 3. „	6,9 „	6 „	6,25 „
„ 8. „ 5. „	6,8 „	6 „	5,75 „
„ 11. „ 8. „	6,65 „	5,25 „ [1])	5,5 „
„ 13. „ 10. „	7 „	5,25 „	4,8 „
„ 16. „ 13. „	7,1 „	5,2 „	3,8 „
„ 18. „ 15. „	7,4 „	4,8 „	2,8 „
„ 20. „ 17. „	7,4 „	4,8 „	1,2 „
„ 22. „ 19. „		4,5 „	0 „ [2])
„ 24. „ 21. „		4,2 „	
„ 26. „ 23. „		3,2 „	
„ 28. „ 25. „		3,2 „	
„ 30. „ 27. „		3,2 „	
„ 1. April 29. „		3,2 „	

1) Aus Versehen vom 8. bis 11. März ausserhalb des Brutschrankes stehen geblieben.

2) Am 21. März, 18. Tag = 0,3 pCt.

Versuch IV.

		A. (5,3 pCt.)	B. (7 pCt.)	C. (7,25 pCt.)

Am 16. Mai 1904 geimpft mit S. Delbrückii (No. 354), Glukose weniger stark (2) vergährend.

		A.	B.	C.
Am 18. Mai,	2. Tag	4,9 pCt.	6 pCt.	7,2 pCt.
„ 19. „	3. „	5,6 „	6,4 „	7,2 „
„ 21. „	5. „	5,6 „	7,0 „	7,2 „
„ 25. „	9. „	6,2 „	7,2 „	7,8 „

Nach diesen Bestimmungen zweite Impfung mit derselben Hefe:

		A.	B.	C.
Am 28. Mai,	12. Tag	5,8 pCt.	—	7,8 pCt.
„ 1. Juni,	15. „	5,5 „	6,5 pCt.	6,5 „
„ 4. „	18. „	6,9 „	5,6 „	5,4 „
„ 7. „	21. „	—	4,5 „	5,0 „
„ 9. „	23. „	7,2 pCt.	4,2 „	4,8 „
„ 11. „	25. „		4,0 „	4,8 „
„ 14. „	28. „		3,8 „	4,2 „
„ 16. „	30. „		3,5 „	4,2 „
„ 18. „	32. „		3,3 „	4,2 „
„ 21. „	35. „		3,3 „	3,8 „
„ 25. „	39. „		3,3 „	3,2 „
„ 30. „	44. „		3,3 „	3,2 „
„ 5. Juli,	49. „		2,9 „	2,8 „
„ 9. „	53. „		2,4 „	2,0 „

Material am Ende.

Versuch V.

		A. (6,7 pCt.)	B. (5,6 pCt.)	C. (6,8 pCt.)

Am 14. Juli 1904 geimpft mit „sporenbildender Hefe aus Gurkenlake“ (No. 688 der Sammlung) Glukose weniger stark (2) vergährend.

		A.	B.	C.
Am 16. Juli,	2. Tag	6,8 pCt.	6 pCt.	5,2 pCt.
„ 19. „	5. „	7,2 „	1,6 „	0 „
„ 21. „	7. „	7,2 „	0 „	

Versuch VIa.

		A. (3,6 pCt.)	B. (7 pCt.)	C. (5 pCt.)

Am 16. Juni geimpft, wahrscheinlich mit S. membranefaciens (No. 272), Glukose wenig vergährend, oder mit S. hyalosporus (Lindner), No. 75, Glukose nicht (0) vergährend.

		A.	B.	C.
Am 18. Juni,	2. Tag	3,7 pCt.	3,4 pCt.	0 pCt.
„ 21. „	5. „	3,9 „	0 „	
„ 23. „	7. „	3,4 „		
„ 25. „	9. „	3,0 „		
„ 28. „	12. „	2,7 „		
„ 30. „	14. „	2,5 „		
etc. etc. am 14. Juli		1,8 „		

Versuch VIb. (Wiederholung, nur in stärkerer Zuckerlösung.)

		A. (12,5 pCt.)	B. (13,4 pCt.)	C. (13,4 pCt.)
Am 23. Juli,	2. Tag	12,4 pCt.	11,0 pCt.	10 pCt.
„ 26. „	5. „	11,2 „	3,0 „	1,4 „
„ 28. „	7. „	10,4 „	1,0 „	0.7 „
„ 30. „	9. „	10,0 „	0 „	0,5 „

Versuch VII.

Zu einer Lösung (Lsg. A.: 8,1 pCt. Glukose, 3 pCt. Pankreon der Rhenania-Werke; Lsg. B.: 5,3 pCt. Glukose, 3 pCt. Pankreatin enthaltend) wird zur Lösung B. — der geringere Mengen Zucker enthaltenden — ca. 10 pCt. Essigsäure hinzugesetzt, und dann werden beide am 12. December 1904 mit S. apiculatus geimpft.

	A. (8,1 pCt.)	B. (5,3 pCt.)
Am 13. December, 1. Tag	8,1 pCt.	5.0 pCt.
„ 15. „ 3. „	6,4 „	4,9 „
„ 17. „ 5. „	6,0 „	5,5 „
„ 20. „ 8. „	5,5 „	6,8 „

Zieht man dazu die Resultate von Bendix (6) näher in Betracht, der die Glykolyse zwar in ganz ähnlicher Weise vor sich gehen sah, aber nachweisen konnte, dass diese fermentative Fähigkeit der Organe Pancreas, Leber, Milz etc. schon durch Temperaturen von 65—70° C. zerstört wurden, überhaupt auch sonst schon durch geringfügige chemische oder physikalische Einwirkungen (z. B. Filtriren der Lösungen) stark in ihrer Wirkung alterirt wurden, so dürfte bei der mehrtägigen Sterilisation bei unseren Versuchsanordnungen von Glykolyse keine Rede sein, vielmehr würde es sich nur um Activirung der Hefegährung handeln.

Alle unsere Versuche zeigen nun gleichmässig, dass Zuckerlösungen, selbst solche mit 10—15 pCt. Glykose (vgl. Versuch VIb), bei Gegenwart von Pepton, insbesondere aber bei Gegenwart von Pankreaspulver, das Pankreatin oder das Pankreon (Versuch VII) durch beliebige Hefebacterienarten zu sehr viel schnellerer Vergährung gebracht werden, als reine Zuckerlösungen unter gleichen Umständen. Dies ist selbst dann noch der Fall, wenn die Hefe aus irgend einem Grunde — wie in Versuch IIb oder IIIb — die reine Lösung nicht oder nur ausserordentlich langsam angreift, mag nun die Ursache dafür in der Abschwächung der Reinculturen durch die lange, sich über ein Jahr erstreckende Dauer der Versuche gegeben sein, mag sie darin zu suchen sein, dass in der reinen Glukoselösung nicht immer auch ein nur einigermassen passender Nährboden zu sehen ist. Ich denke dabei an die von Dennhardt aus der Gurkenlake isolirte sporenbildende Hefe, wie sie in Versuch V zur Verwendung kam, wenngleich sie auch sonst für Glukose nach Lindner eine stärkere (2) spaltende Wirkung haben soll. Die in einigen Fällen sogar beobachtete Zunahme der polarisatorischen Werthe für reine Zuckerlösungen dürfte vielleicht auf die Bildung stärker rechts drehender Zuckerarten aus der Glukose zurückzuführen sein.

Wir gedenken in einer späteren Arbeit auf weitere Untersuchungen über diese Frage eingehen zu können. Es sei zum Schlusse noch gestattet, Herrn Prof. Dr. F. Blumenthal, Laboratoriumvorstand der I. med. Klinik, für die Anregung zu dieser Arbeit ergebenst zu danken.

Literatur.

1. Lépine und Matz, Compl. rend. 10. April 1899.
2. Blumenthal und Burghart, „Beiträge zur Organotherapie". Deutsche Med. Wochenschrift. 1899. No. 37 und 38.
3. Bendix, „Ueber die Gährung schwer vergährbarer Zuckerarten". Zeitschrift für physik.-diät. Therapie. Heft 7. 1900.
4. Cohnheim, Zeitschrift f. physiol. Chemie. XXXIV.
5. Hirsch, „Ueber die glykol. Wirkung der Leber". Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. Bd. IV.
6. Bendix, „Beitrag zur Kenntniss des glykol. Fermentes". Zeitschrift f. physik.-diät. Therapie. 1899.

XXXIII.

Aus der hydrotherapeutischen Universitätsanstalt und der experimentell-biologischen Abtheilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.

Ueber Abyssinin und sein Vergleich mit einigen Digitalispräparaten.

Von

Dr. R. Freund.

(Mit Curven im Text.)

Das von Herrn Geheimrath Professor Dr. L. Brieger und Herrn Dr. Krause aus der Bayamayo-Art der Acocantera dargestellte Abyssinin, welches in den Pfeilgiften der Eingeborenen in Deutsch-Ost-Afrika enthalten ist, schien nach den bisherigen Untersuchungen ein den Strophantus- resp. den Digitaliskörpern nahestehendes Gift zu sein. Es war nun von Wichtigkeit, in einer Reihe von Thierversuchen den Körper auf seine physiologische Wirksamkeit zu untersuchen und eine Vergleichung seiner Wirkung mit der der gebräuchlichsten Digitalis- und Strophantuskörper anzustellen, um an Hand der Thierversuche ein Urtheil über die pharmakologische Wirkung und eventl. Brauchbarkeit in Krankheitsfällen zu erlangen.

Aas Abyssinin ist ein rothbraunes, süss-aromatisch riechendes stark schäumendes Extract, das im Exsiccator ca. 20 pCt. Wasser zurückhält und dann die Consistenz eines dicken Syrups annimmt. Ueber die Darstellung verweise ich auf die Originalarbeit von Brieger und Krause (1).

Zum Vergleich herangezogen wurden folgende Körper: Digitalin (Merk), Digitalein (Merk), Digalen (Cloetta, dargestellt von Hoffmann in Basel). Das Digitalysat (von Bürger und Weinhagen, Wernigerode), das Strophantin (Thoms) und das Strophantin (Merk).

Alle diese Stoffe sind in den letzten Jahren genau studirt, und über ihre Wirkungsweise liegt eine ausgedehnte Litteratur vor, von der ich die von mir benützten Werke im Anhang anführe. Trotz des grossen Interesses, das man diesen Herzgiften ihrer therapeutischen Wirksamkeit wegen gewidmet hat, finden sich doch noch eine ganze Reihe strittiger

oder doch zweifelhafter Punkte, auf die ich eingehen will, soweit es meine Versuchsreihen ermöglichen, um hierdurch vielleicht etwas zur Klarheit über die Wirkungsweise der Herzgifte beizutragen. Die Versuche wurden meistens an Fröschen, zum Theil an Kaninchen gemacht. Bei den Fröschen wurde das Herz freigelegt und am Suspensionsschreibhebel befestigt. In einer Versuchsreihe (V.-R. I) wurde das Mittel direct auf das Herz geträufelt, in einer andern (V.-R. II) wurde das Mittel in den linken Inguinallymphsack eingebracht. In dem Kaninchenversuche wurde eine feine Kanüle in die freigelegte Arteria carotis eingeführt und mit einem Blut-Wellenschreiber (Gad) verbunden, der dann auf die Schreibtrommel seine Curven aufzeichnete.

Betrachten wir zunächst die beiden Strophantus-Präparate, die sich unseres Wissens einen Eingang in die Praxis bis jetzt nicht haben verschaffen können, trotz der Empfehlungen von H. Schädel (Nauheim), der in einer umfassenden Arbeit den pharmakologischen und klinischen Standpunkt der Strophantusfrage erörterte (2). Bei den Versuchen mit Strophantin fiel auch uns die ganz eminente Giftigkeit des Mittels auf. Der Herzstillstand trat bei grossen Winterfröschen schon nach 2 bis 3 Tropfen der von uns angewandten einviertelprocentigen Lösung ein, und zwar blieb das Herz in Systole stehen, nachdem eine kurze Zeit vermehrte Arbeit vorangegangen war. In allen Versuchen fällt die Schnelligkeit der Wirkung auf, welche auch schon Schädel hervorhob. Auch wir fanden das von Kakowski (3) beschriebene Bild der Strophantuswirkung: „Anfangs Verlangsamung, später Beschleunigung, Arhythmie und Schwächung der Herzthätigkeit bis zum Stillstand.“ Die Kakowskischen Versuche haben ergeben, dass schon bei der geringen Concentration von 1 : 400000 diese Erscheinungen eintraten, bei grösseren Concentrationen ($^1/_{12}$ zu 100) gestalteten sich die Contractionen zunächst regelmässiger, um dann unter zunehmender Beschleunigung in dauernde Systole überzugehen, d. h. das Herz zu tödten. Curve 1 zeigt das normalarbeitende Herz in der Curve am Suspensionsapparat. Die einzelne Herzaction zu Anfang des Versuches dauert 2,6 Sekunden. Gleich, nachdem 2 Tropfen der einviertelprocentigen Lösung auf das Herz geträufelt sind, ändert sich die Herzthätigkeit und zwar wird sie bei unseren Versuchen zunächst frequenter. Die einzelne Herzaction dauert nur 1,4 Sekunden (Curve 2), nach einiger Zeit, ca. 7 Minuten, werden die Contractionen ausserdem ausgiebiger (Curve 3). Bereits nach 10 Minuten werden die Contractionen schwächer, die systolische Erhebung in der Pulscurve wird niedriger, dann werden die Contractionen auch langsamer, sodass sie ihre ursprüngliche Dauer annähernd erreichen (Curve 4) und nach Verlauf von 18 Minuten tritt systolischer Herzstillstand ein.

Wandten wir nur 1 Tropfen der Lösung an, so trat das Stadium der stärkeren Contractionen deutlicher hervor, ohne dass wir jedoch eine bemerkenswerthe Beschleunigung oder Verlangsamung finden können. Der Tod trat in diesem Falle nicht ein.

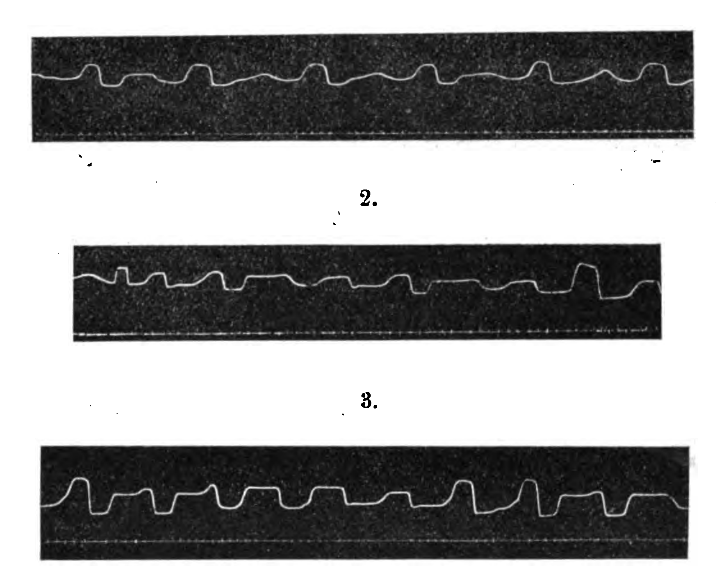
Bei Einbringen in den Lymphsack (V.-R. II) fanden wir dieselbe Wirkung, nur trat sie etwas langsamer ein. Als Beispiel dienen die

Curve auf Tafel 2, wo nach 3 Tropfen innerhalb 22 Minuten Herzstillstand eintrat.

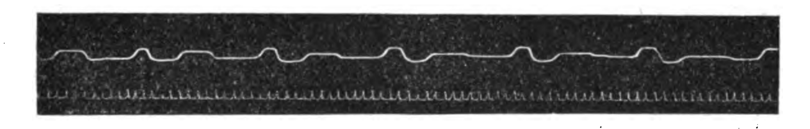
Bei den verschiedenen Digitalispräparaten tritt die Wirkung stets erst nach einer gewissen Zeit auf, wodurch sie sich vor allem durch die Strophantuspräparate unterscheiden, doch zeigen die Digitalispräparate untereinander bemerkenswerthe Verschiedenheiten.

Strophantin Thoms.

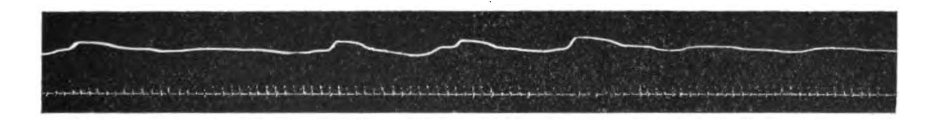
1. normal.



4.



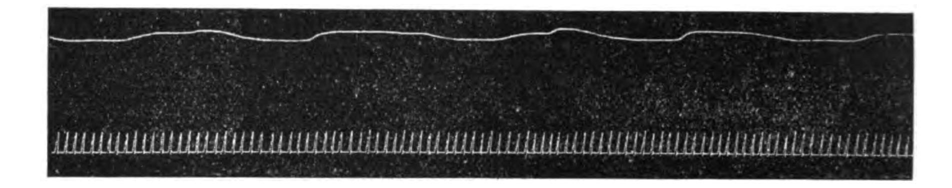
5.



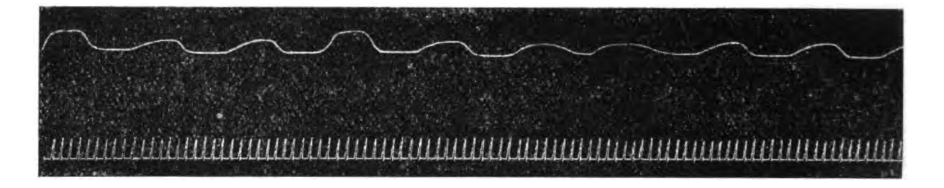
Das von Merk (Darmstadt) hergestellte Digitalin, das in Dosen von 1—3 mg pro Kilo systolischen Herzstillstand bewirkt, ist in pharmakologischer Hinsicht durch eine ganze Reihe werthvoller Untersuchungen, besonders von Schmiedeberg und seinen Schülern ebenso wie die beiden andern in den Digitalisblättern enthaltenen Glykoside, zur Genüge bekannt. Wir glaubten deshalb, diese Stoffe am besten zur Vergleichnug

Strophantin Merk. R. B.

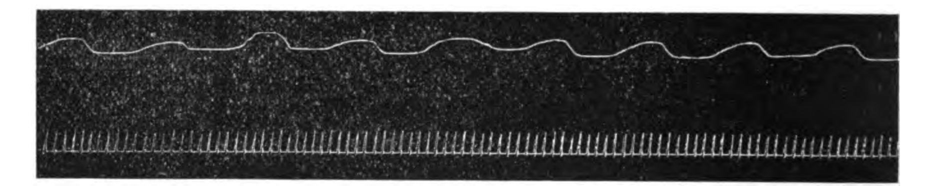
Nach 20 Min. syst. Stillstand.



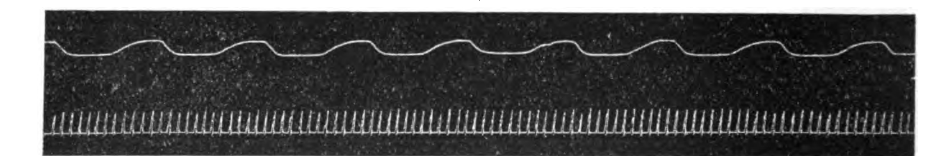
unregelmässig.



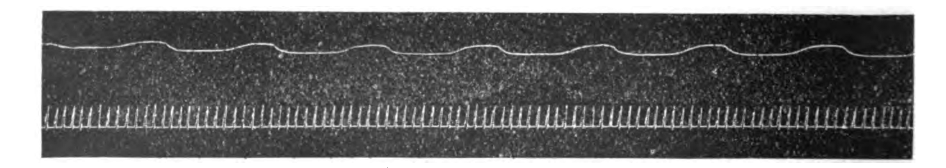
in 2 Tropfen 2,2 Sec.



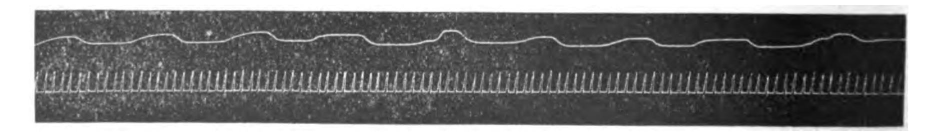
2,4 Sec. nach 10 Min.



1 Tr. Dauer 2,6 Sec.



normal, Dauer der Herzaction 2,2 Sec.



heranziehen zu können. Bei der Durchsicht der Litteratur fielen uns jedoch einige strittige Punkte auf, zu denen wir zunächst Stellung nehmen müssen.

Digitalin R. I.

1.



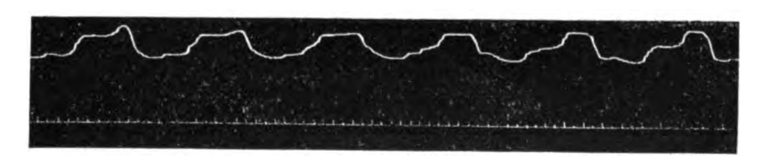
2.



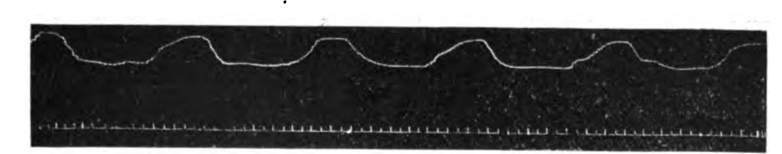
3.



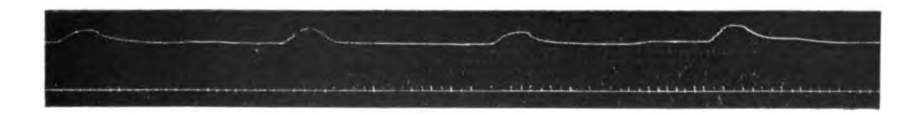
4.



5.



6.

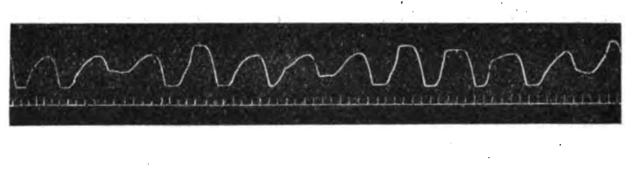


Otto Röther (4) giebt 1891 in seiner Dissertation eine ausführliche Zusammenstellung der bis damals erschienenen Arbeiten über die zur Digitalisgruppe gehörigen Körper. Unter den angeführten Arbeiten

interessirt uns die von Böhm (5), der die Digitalinwirkung an Fröschen studirte. Er brachte den Thieren Merk'sches Digitalin in fünfprocentiger Glycerinlösung in den Lymphsack und bemerkte nach kleinen Dosen (1—3 mg) eine Verstärkung der Systole, wobei die Diastole unvollkommen wurde: „Der Ventrikel erscheint im Moment der Systole vollkommen weiss, die Vorhöfe mühen sich ersichtlich ab, ihn während der Diastole mit Blut zu füllen; dieser Zustand kann sehr leicht dazu führen, dass die Zahl der Herzschläge auf einmal ohne vorherige Aenderung ihres bisherigen Tempos auf die Hälfte der ursprünglichen Schlagzahl reducirt wird, sodass erst auf jeden zweiten Puls ein Ventrikelpuls kommt. Die Vorhöfe arbeiten dabei fortgesetzt sehr kräftig und es kann vorkommen, dass sie bei ihren nutzlosen Bestrebungen bersten. Endlich tritt ein systolischer

Digitalin V.-R. I.

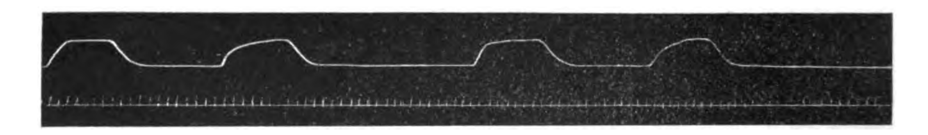
1.



2.



3.



Stillstand des Ventrikels ein, dem nach einiger Zeit auch die Vorhöfe folgen." Eine Beschleunigung der Herzthätigkeit der Frösche konnte Böhm nie beobachten; ebensowenig Braun und Mager (10) und Knoll (11). Im Gegensatz dazu haben eine Reihe Autoren auf Digitalin eine Beschleunigung der Herzthätigkeit beobachtet, so Klug, Schmiedeberg (7) und Williams (8).

Williams hatte der Uebersichtlichkeit wegen die Digitaliswirkung in vier Stadien einzutheilen versucht.

1. Zunahme des Pulsvolumens ohne Veränderung der absoluten Leistungsfähigkeit.

2. Stadium der sogenannten Peristaltik, welche nach Schmiedeberg dadurch zu Stande kommen soll, dass das Digitalin auf die einzelnen Theile des Herzmuskels nicht zu gleicher Zeit wirkt.

3. Systolischer Ventrikelstillstand mit nachfolgendem Stillstand der

Vorhöfe. In diesem Stadium kann das Herz durch mechanische Ausdehnung wieder zum Schlagen gebracht werden.

4. Völlige Lähmung mit Verharren in systolischer Stellung. Nach gewaltsamer Ausdehnung kehrt das Herz in Systole zurück, die Pulsation kann nicht wieder ausgelöst werden.

Schmiedeberg hat diese Eintheilung in Stadien beibehalten, nimmt aber ausserdem noch eine dem Herztod vorangehende Beschleunigung der Herzaction an.

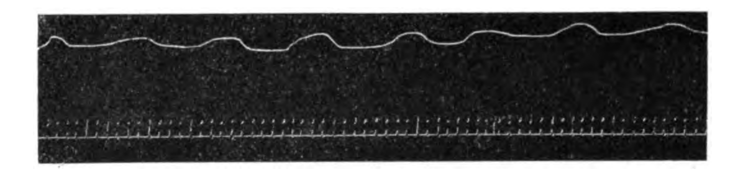
Cushny (12) unterscheidet nur zwei Stadien, was für die praktische Brauchbarkeit einer Eintheilung genügen dürfte.

1. Reizung des Vagus: Veränderung wie bei Vagusreizung, die einzige Differenz ist die Vergrösserung der Systole.

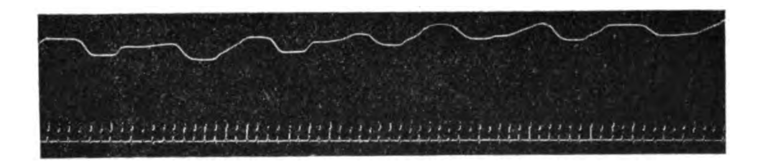
2. Stadium der periodischen Veränderungen und Irregularitäten.

Digitalin V.-R. II.

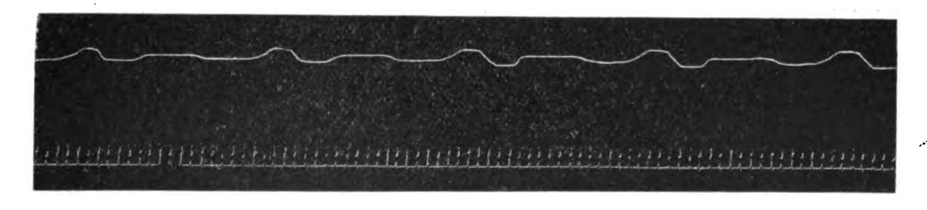
1.



2.



3.



Nach Cushny ist das erste Stadium charakterisirt durch Verlangsamung der Herzschläge und Vergösserung der Systole, entspricht also dem ersten Stadium von Williams, im zweiten Stadium tritt die Wirkung auf den Herzmuskel in den Vordergrund. Der Ventrikel sucht einen eigenen, beschleunigten Rhythmus anzunehmen, ebenso ist der Vorhofsrhythmus beschleunigt. Durch Interferenz der beiden Rhythmen soll die Irregularität entstehen. Im Momente des Einsetzens des Pausestadiums in irgend einem Abschnitt werden die Rhythmen von Vorhof und Kammern von einander unabhängig und es kommt zu temporären

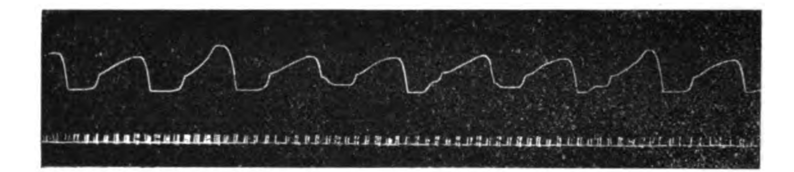
Stillständen gewöhnlich eines Ventrikels. Hierdurch kommen mehrere Typen zur Ausbildung, sogenannte Gruppenbildung, die an demselben Herzen nach einander oder an verschiedenen Herzen zu Tage treten. Ich führe diese Erwähnung der Gruppenbildung, auf welche andere Arbeiten kaum eingehen, hier an, weil ich bei meinen Versuchen sie wiederholt angetroffen habe. Eine auffallende Beschleunigung der Herzthätigkeit konnte ich jedoch bei keinem der Präparate beobachten.

Digalin. Reihe II.

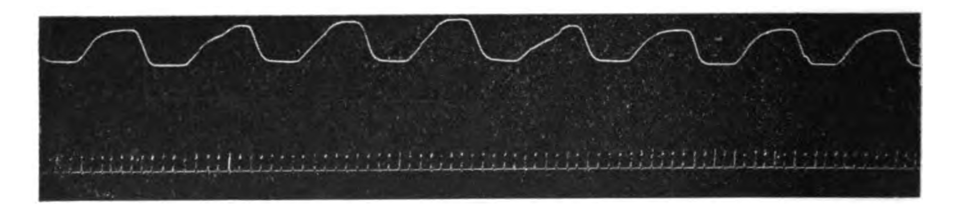
1.



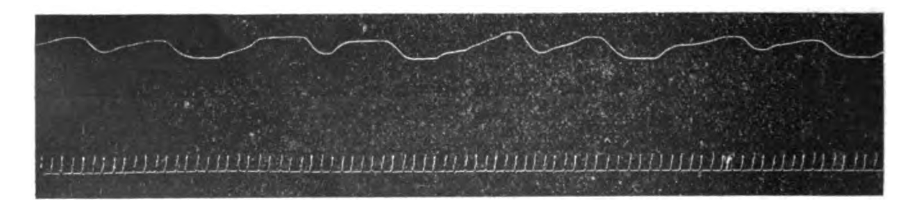
2.



3.



4.

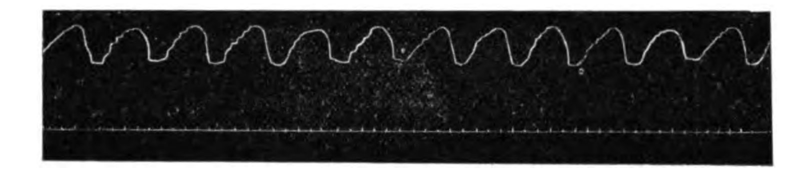


In den Versuchen mit Digitalin wurde nach 2 Tropfen einer Lösung von 0,05 zu 50 schon nach 2 Minuten die Herzaction, deren Dauer zu Beginn des Versuchs 1,2 Sekunden betrug (Curve I), kräftiger und gleichmässiger (Curve II), ohne dass das Tempo sich änderte. Nach weiteren 2 Tropfen und 6 Minuten Einwirkung nimmt die Systole zu, die ganze Herzaction dauert 1,6 Sekunden, wovon fast eine ganze

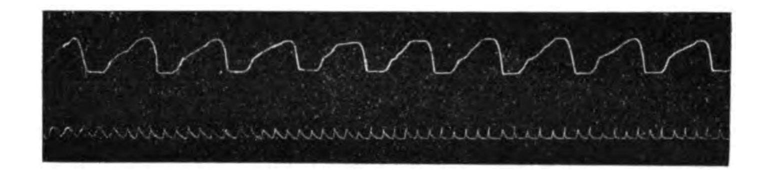
Sekunde auf die Systole kommt. Nach 8 Tropfen und 20 Minuten hat die Systole ihre höchste Stärke und Dauer erreicht (Curve IV) mit 1,8 Sekunden, bei einer Dauer der ganzen Herzaction von 2,1 Sekunden. Bei weiteren Gaben fangen die Unregelmässigkeiten an, die sich besonders in der Stärke der einzelnen Contractionen aussprechen, dabei wird die Dauer einer Herzaction immer langsamer (2,6 Sekunden, Curve V) und die Systole immer schwächer. Nach 30 Tropfen und

Digitalysat. V.-R. I.

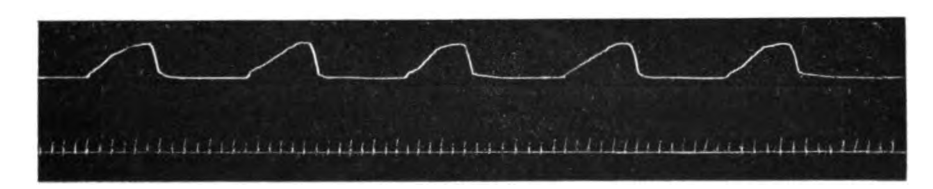
1.



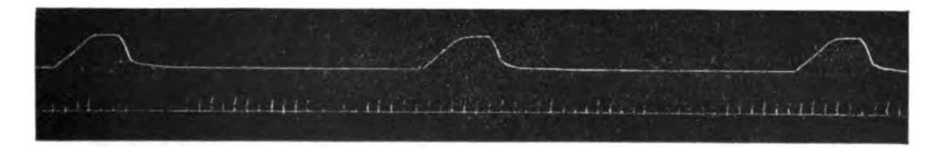
2.



3.



4.



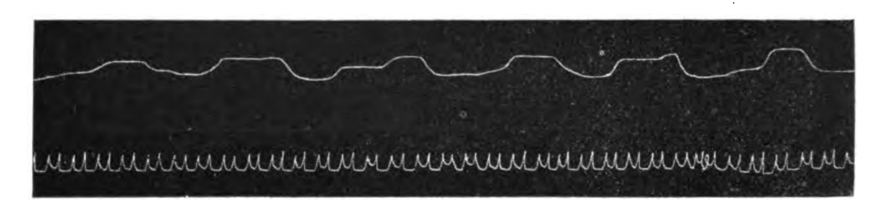
$3^1/_2$ stündiger Dauer des Versuchs beträgt die einzelne Herzaction 4,4 Sekunden. Die systolische Erhebung ist ganz schwach (Curve VI), bis nach ca. 4 Stunden Herzstillstand eintritt, und zwar unter den oben angeführten Erscheinungen.

Bei Einbringung in den Lymphsack treten die ganzen Erscheinungen etwas langsamer auf. Es ist in diesen Curven die Gruppenbildung sehr deutlich, indem ein kräftiger Puls mit einem schwächeren abwechselt.

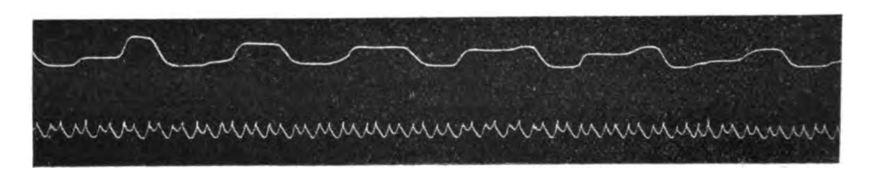
Das Digitalein bewirkt schon nach 5 Tropfen einer 0,02 proc. Lösung eine Verstärkung der Systole und gleichmässigere Herzaction (V.-R. I, Curve II), wobei die Dauer der einzelnen Herzaction verlängert wird. Nach im Ganzen 20 Tropfen und 18 Minuten der Versuchsdauer tritt eine enorme Verlangsamung der Herzaction auf. Auch hier zeigt sich deutliche Gruppenbildung und zwar abwechselnd eine Systole von 3,8 Sekunden und eine solche von 5,6 Sekunden. Die Dauer der Herzaction wird weiterhin immer langsamer, bis zum systolischen Stillstand.

Abyssinin. V.-R. II.

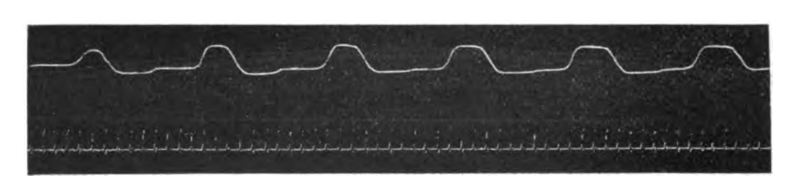
1.



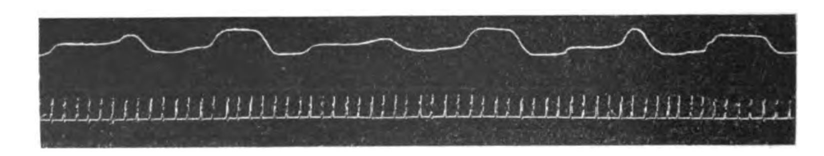
2.



3.



4.



Bei Einbringung in den Lymphsack gleiches Verhalten (Curve I—III, V.-R. II). Auch hier ist die Gruppenbildung (Curve III) deutlich zu sehen.

Das Digalen, über das noch keine grosse Litteratur vorliegt, wirkt in unseren Versuchen prompt und nachhaltig. Schon bei einer Gabe von 5 Tropfen in den Lymphsack, tritt nach einer Viertelstunde eine

deutliche Digitaliswirkung ein. Die Systolen werden kräftiger und verlängert (von 1 Sekunde auf 1,6 Sekunden (Curve II). Diese Wirkung dauert ca. 1 Stunde an, bei weiteren Dosen tritt unregelmässige Herzaction ein (Curve IV). Direct auf das Herz aufgeträufelt, ergeben sich dieselben Curven.

Eine ebenfalls starke Digitaliswirkung giebt das von Bürger und Weinhagen in Wernigerode dargestellte Digitalysat. Bereits nach 2 Tropfen und 8 Minuten Zeit tritt deutliche Verlangsamung der Systole ein, schon nach 9 Minuten zeigt sish ausgesprochene Giftwirkung (2,9 Sekunden), bis die Herzaction zuletzt ganz langsam wird. Bemerkenswert bei diesem Präparat scheint mir in unseren Versuchen das Fehlen jeder ausgesprochenen Unregelmässigkeit.

Das Abyssinin zeigt im Beginn seiner Einwirkung auch eine Digitalis ähnliche Wirkung, indem die Pulse etwas langsamer werden und die Systole sich um eine Kleinigkeit verlängert (1/5 Sekunde), doch tritt keine sichtbare tonisirende Wirkung auf das Herz ein. Sehr bald tritt eine Verkürzung der Systole und eine Verlängerung der Diastole ein, schon bei drei Tropfen und einer Einwirkung von 15 Minuten. Führt man noch einen weiteren Tropfen in den Lymphsack, so werden die Pulse unregelmässig, wobei sich zunächst auch eine Gruppenbildung bemerkbar macht (Curve IV), in dem eine schwächere, mit einer stärkeren Herzaction abwechselt. Schliesslich werden die Contractionen immer schwächer, so dass sie den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermögen, und das Herz bleibt stehen. Bei direktem Aufbringen auf das Herz kommt die beschriebene Wirkung bedeutend schneller zu Stande, besonders die lähmende Wirkung auf den Herzmuskel. Man beobachtet dabei, dass die Vorhöfe länger pulsiren, als die Kammern, die sich oft bei der Systole nicht mehr völlig entleeren. Nicht selten ist das Bild so, dass kraftlose Contractionen des prall gefüllten Herzens auftreten, die jedoch den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermögen, bis das Herz schliesslich in Systole stehen bleibt. Bei den Versuchen an Kaninchen liess sich eine deutliche Veränderung der Herzthätigkeit zunächst nicht constatiren. Erst nach 6 Spritzen unserer Lösung, welche 0,025 auf 200 stark war, trat eine geringe Verlangsamung der Herzaction ein. Eine Blutdrucksteigerung konnten wir nicht beobachten.

Bei einem Versuche beobachtete ich Folgendes: Obschon die Herzthätigkeit noch an der Thoraxwand des Versuchsthieres zu fühlen war, hörte der Schreibhebel auf zu zeichnen. Nach Compression des Thorax wurde die Herzthätigkeit wieder stärker und der Schreibhebel trat von Neuem in Thätigkeit, bis nach einiger Zeit wieder kein Ausschlag mehr stattfand, die Herzaction aber noch immer an der Thoraxwand gefühlt werden konnte. Durch Compression des Thorax begann das Herz wieder eine Zeit lang regelmässiger zu arbeiten, so dass wieder eine normale Curve aufgezeichnet wurde. Diese Herzschwäche, welche durch Compression gehoben werden konnte, trat noch drei Mal auf, bis schliesslich die Herzthätigkeit aufhörte und das Herz in Diastole stehen blieb. Ich kann mir diese Erscheinung nur so erklären, dass der durch

das Gift geschwächte Herzmuskel der das Blut nicht ganz herausbefördern konnte, ad maximum gedehnt war und nun durch die Compression mechanisch entleert wurde und dadurch die Möglichkeit hatte, eine Zeit lang seine Arbeit wieder aufzunehmen.

Bemerkung zu den Curven: Die Reihe I enthält die Curven bei Einträufeln auf das Herz, Reihe II bei Einbringen in den Lymphsack.

Literatur.

1. L. Brieger und M. Krause, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch-Ost-Afrika. Archiv internat. de pharm. et de thér. 1903. p. 399.
2. H. Schädel (Nauheim), Zur Strophantusfrage. 1904.
3. Kakowski.
4. Röther, Uebersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Giftwirkung am Herzen der Kaltblüter. Dissertation. Strassburg. 1891.
5. Böhm, Pflüger's Archiv. V. 1872.
6. Klug, Ueber die Wirkung des Digitalins auf die Blutgefässe und das Herz. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1880. S. 750.
7. Schmiedeberg, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XVI. 1883.
8. Williams, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. XIII. 1880.
9. Ackermann, Deutsches Arch. f. klin. Med.
10. Braun und Mager, Sitzungsber. d. Wien. Kais. Akademie der Wissenschaft. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 108. 1899.
11. Knoll, Sitzungsber. der Wien. Kais. Akademie der Wissenschaft. Mathem.-naturw. Kl. 103. 1894.
12. Cushny, A. B., The Journal of exper. med. 1897. Bd. II. Münch. med. Wochenschr. No. 33. 1904.
13. Naunyn, Els., Aerzteverein. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 1413.

XXXIV.

Aus der II. med. Klinik der Universität in Berlin.

Experimentelle und klinische Untersuchungen über Tuberculin.

Von

Dr. **Jürgens,**

Stabsarzt und Assistent der Klinik.

(Mit Curven im Text.)

Kaum 2 Monate nach der ersten Mittheilung Robert Koch's über sein Heilmittel gegen Tuberculose wurde in den denkwürdigen Sitzungen der Berliner medicinischen Gesellschaft überzeugend darauf hingewiesen, dass durch die Anwendung des Tuberculins im menschlichen Organismus zwar eigenartige Veränderungen hervorgerufen werden, dass aber von irgend einer Heilwirkung nichts Sicheres zu bemerken sei. Wenn trotzdem das Tuberculin als Heilmittel gegen Tuberculose weitere ausgedehnte Anwendung fand, so deutet schon diese auffallende Erscheinung darauf hin, dass über die Entdeckung Robert Koch's noch nicht das letzte Wort gesprochen ist. Die Tuberculin-Einspritzung ruft im tuberculösen Organismus so eigenthümliche Erscheinungen hervor, wie sie auf keine andere Weise jemals beobachtet worden sind, und nichts ist deshalb begreiflicher, als dass die Aerzte ein Mittel, das diese unheimliche Krankheit überhaupt nur in irgend einer Weise zu beeinflussen im Stande ist, nicht ohne weiteres wieder preisgeben. Immer von Neuem wurde es daher in Verwendung gezogen, und unermüdlich war man bestrebt, das Präparat zu verbessern und eine Anwendungsmethode ausfindig zu machen, wodurch befriedigendere Erfolge erzielt werden könnten. Auch heute, 14 Jahre nach der Entdeckung des Mittels, ist die endgültige Entscheidung über den therapeutischen Werth des Tuberculins noch nicht gefallen. Immer wieder wird über Heilerfolge berichtet, immer noch fehlt aber auch ein exacter Beweis für die heilende Wirkung des Mittels. Insbesondere wollen manche Tuberculose-Heilstätten durch Tuberculincuren die glänzendsten Resultate erzielt haben, während Andere in der Tuberculose-Therapie auf dieses Mittel vollkommen verzichten. Die augenscheinlichste Ursache dieser stets wechselnden Bewerthung des Tuberculins liegt vielleicht in der grossen Unsicherheit, mit welcher der Kliniker den Erfolg der Tuberculose-Behandlung zu beurtheilen pflegt.

Für diese Fragen sind unsere Anschauungen über die überhaupt möglichen Heilungsvorgänge der Tuberculose von entscheidender Bedeutung.

Der Tuberkelbacillus allein macht nicht die Phthise, denn sehr viele Menschen werden gelegentlich einmal inficirt, aber nur ein Theil von ihnen erkrankt. Die Erkrankung ist eine Function dreier Factoren, der Bacillen, des Organismus und der Bedingungen, unter welchen die beiden ersteren stehen. Es ist naheliegend, dass gerade die ärztliche Anschauung zunächst das gefährdete Individuum ins Auge fasste. Die meisten tuberculös Inficirten werden nun aber keine Phthisiker, ihr Organismus reagirt auf die Infection in der Weise, dass keine merklichen Gesundheitsstörungen zu Stande kommen, und dass bereits eingetretene Infecte wieder ausheilen. Das sind also Heilungsvorgänge, die sich ganz unmerklich und ohne unsere Mitwirkung vollziehen; erst wenn diese Heilung nicht eintritt, wenn der Organismus den Infect nicht überwindet, wenn Gesundheitsstörungen auftreten, erst jetzt soll der Arzt dem Organismus mit therapeutischen Maassnahmen helfen. Die Phthisiker sind also in bestimmter Beziehung unterwerthige Menschen, die der an sie herangetretenen Schädlichkeit nicht gewachsen waren, deren Organismus nicht aus eigener Kraft eine Tuberkelbacillen-Infection zu überwinden vermochte. Diese unterwerthigen Menschen kommen zum Arzt, und der Erfolg der ärztlichen Behandlung wird also in erster Linie davon abhängig sein, ob der Körper die Fähigkeit, den Infect zu überwinden, wieder erlangen kann. Der inficirende Mikroorganismus ist bei allen derselbe, erst durch die Art der Reaction wird im Wesentlichen die Prognose bestimmt. Diese Reaction ist aber abhängig von der Widerstandsfähigkeit des Organismus, von constitutionellen und individuellen Factoren. Gewiss giebt die beginnende Lungenspitzenerkrankung die beste Prognose, denn je früher die Unterwerthigkeit beseitigt wird, desto weniger vermag der krankhafte Process vorwärts zu schreiten. Liegt aber diese Unterwerthigkeit wenigstens theilweise in der Constitution begründet, ist die Disposition zur Erkrankung etwa durch hereditäre Anlage bedingt, oder durch die ganze Lebensführung allmählich erworben, so lässt sich dieser Schaden auch nicht plötzlich wieder beseitigen; und schon deshalb sind die meisten Phthisen progressiv, auch wenn sie in den ersten Anfängen diagnosticirt wurden. Indessen auch acut einsetzende Schädlichkeiten können bedeutungsvoll für die Lungentuberculose werden. Während einer temporären Unterwerthigkeit kann auch im kräftigsten Organismus die Tuberculose in Erscheinung treten, und nicht gar zu selten nimmt der tuberculöse Herd nach Ablauf eines anderen Infectes eine solche Ausbreitung an, die er sonst vielleicht erst in Monaten oder Jahren erreicht hätte. Aus dieser für die Entstehung und Heilung der Phthise mit entscheidender Bedeutung der individuellen Disposition erklärt sich bereits ohne Weiteres, warum so viele Menschen, die einmal an der Lungentuberculose erkranken, an dieser Krankheit zu Grunde gehen, aber auch die Thatsache findet hierdurch ihre causale Begründung, dass wirkliche Heilungen der Lungentuberculose auch dann noch vorkommen, wenn bereits deutliche Erscheinungen sich bemerkbar machen. Die Prognose wird eben nicht allein durch die Ausdehnung des Krankheitsherdes bedingt, sondern sie ist im Wesentlichen auch abhängig von den Ursachen, wodurch die Erkrankung zu Stande gekommen ist.

Durch die grosse Entdeckung Robert Koch's wurde den Aerzten nun eine ganz andere Heilmethode verkündet. Das Tuberculin sollte eine specifische Wirkung auf die tuberculöse Erkrankung ausüben, durch dieses Mittel sollte der Arzt in den Stand gesetzt werden, den Phthisiker zu heilen, unbekümmert um seine schlechte Constitution und seine Unterwerthigkeit. Aber diesen weitgehenden Hoffnungen begegnete bereits die Virchow'sche Kritik. An einem erdrückenden Leichenmaterial demonstrirte Virchow die Wirkungen der neuen Methode. Keine Heileffecte, kein Stillstand des tuberculösen Processes, sondern immer wieder neue Tuberkel-Eruptionen und in vielen Fällen Tuberculin-

Schäden. Das geheimnissvolle Koch'sche Mittel schien verurtheilt, bevor über seine Herkunft und seine Zusammensetzungen Mittheilungen gemacht waren. Aber es verschwand nicht vom Krankenbett. Es wurde eifrig weiter probirt in der Hoffnung, dass nicht das Mittel selbst, sondern seine fehlerhafte Anwendung und Dosirung die Schäden verursacht hätte. Die Methode wurde geändert. Fieberhafte Kranke wurden als ungeeignet, stürmisch verlaufende Reactionen als schädlich erklärt, und ein allmäliges Ansteigen der Dosen bei völlig fieberfreien Patienten als nothwendig angesehen. Aber auch jetzt kein überzeugender Erfolg. Koch selbst versuchte durch andere Präparate bessere Resultate zu erzielen. Es entstanden die neuen Tuberculine: TA, TO und TR. Auch diese Mittel sollen sich nach Ansicht Vieler gut bewährt haben, aber auch hier keine allgemeine Anerkennung.

Wiederum wurde das Präparat geändert und unter dem Namen „Neutuberculin Koch (Bacillenemulsion)" in den Handel gebracht. In der Behandlung mit diesem Mittel geht Koch ebenfalls von kleinen Anfangsdosen aus, aber im Verlaufe der Behandlung hält er hohe Dosen für nothwendig und auch kräftige Reactionen mit starkem Temperaturanstieg nicht für schädlich. Und nicht zum wenigsten erblickt Koch selbst einen grossen Vorzug seines neuesten Mittels darin, dass es auch bei fiebernden Kranken Verwendung finden kann, indem es sogar gelungen sei in einzelnen Fällen höheres Fieber mit ausgesprochen hektischem Typus zum Schwinden zu bringen!

Bei der Anwendung dieses neuesten Mittels geht Koch von ganz anderen Gesichtspunkten aus wie früher. Er stützt sich hier zwar auch auf das Thierexperiment, aber weniger auf den anatomisch nachweisbaren Effect, als auf die Erfahrung, dass bei der Behandlung der Versuchsthiere mit Bakterienculturen im Blute derselben neben den agglutinirenden auch sonst immunisirende Eigenschaften auftreten. Er neigt der Ansicht zu, dass das Agglutinationsvermögen selbst zu den wesentlich immunisirenden Eigenschaften zu rechnen ist, bezw. einen der Factoren bildet, aus welchem sich der complicirte Begriff der Immunität zusammensetzt, und der Gedanke durch künstliche Erzeugung von Schutzstoffen dem menschlichen Organismus in seinem Kampfe gegen die Tuberculose zu Hülfe zu kommen, bildet den Ausgangspunkt seiner neuesten Tuberculin-Heilmethode. In dem Agglutinationsvermögen erblickt Koch einen Werthmesser für den erzielten Grad der Immunität und er glaubt, durch diesen Maassstab Schritt für Schritt beurtheilen zu können, was durch die Behandlung erreicht wird.

Die am Versuchsthier gewonnene Erfahrung über Erzielung hoher Agglutinationswerthe gab die Grundlage für Dosis und Anwendungsweise dieses Tuberkulins. Koch berichtet in seiner ersten Mittheilung, betreffend das Neutuberkulin (Bacillenemulsion)[1]) über 74 nach diesen Grundsätzen behandelte Kranke, die zum grössten Theil dem zweiten und dritten Stadium der Phthise angehörten, und er kommt zu dem

1) Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 48.

Ergebniss, dass einem jeden Phthisiker, mit vielleicht nur geringen Ausnahmen, künstlich ein gewisser Grad von Agglutinationsvermögen und dementsprechend auch eine mehr oder weniger grosse Menge von Schutzstoffen verschafft werden kann. Mit dem Auftreten des Agglutinationsvermögens soll nun nach Koch's Ansicht in der That eine Bildung von eigentlichen Schutzstoffen einhergehen. Koch schliesst dies aus dem klinischen Verhalten seiner Patienten, deren Befinden sich von dem Zeitpunkte, wo ihr Serum agglutinirende Eigenschaften angenommen hatte, sichtlich besserte, indem unter beträchtlicher Zunahme des Körpergewichts die Nachtschweisse aufhörten, die Rasselgeräusche und die Menge des Sputums abnahmen und vor Allem ein günstiges Verhalten der Körpertemperatur sich einstellte. Bei Nichtfiebernden wurden nach Ablauf der Reactionen niemals Temperatursteigerungen wahrgenommen und bei fiebernden Phthisikern konnten durch fortgesetzte Behandlung Temperatursteigerungen dauernd beseitigt werden.

Seit dieser Mittheilung Robert Koch's sind nun wiederum über 3 Jahre vergangen, ohne dass diese so glänzende Erfolge versprechende Tuberculosebehandlung die allgemeine Anerkennung gefunden hat, aber auch ohne dass genügend ausgedehnte und specielle Untersuchungen mitgetheilt worden wären, die ein halbwegs sicheres Urtheil über den Werth dieser letzten Koch'schen Methode zulassen, und der Arzt befindet sich nach wie vor diesem Heilmittel gegenüber in einer unsicheren Lage. Die nachweisbaren Tuberculin-Schäden und die auf anatomische Untersuchungen gegründeten Anschauungen über die Wirkung des Tuberculins vermöchten von vornherein Zweifel gegen jede therapeutische Bedeutung dieses Mittels zu erwecken, andererseits wird uns aber durch die Mittheilung Robert Koch's über thatsächliche Erfolge dieses Mittels wiederum nahe gelegt, zum Heile unserer Patienten nochmals mit dem Tuberculin einen therapeutischen Versuch zu machen. Zu bedauern ist nur, dass bisher keine exacten Untersuchungen über die Richtigkeit der Koch'schen Theorie vorliegen, denn damit wäre dem Praktiker die Möglichkeit gegeben, nach eigenem Urtheil sein therapeutisches Handeln einzurichten, während er zur Zeit auf jede thatsächlich begründete Vorstellung über das Heilungsprincip des Tuberculins verzichten muss und nur auf den Autoritätsglauben hin die Tuberculin-Methode anwenden kann.

Von diesem Gesichtspunkte aus habe ich es nochmals unternommen, durch experimentelle Untersuchungen im Laboratorium und durch Beobachtungen am kranken Menschen den Koch'schen Gedanken aufzunehmen, um dadurch zu einem Urtheil über den Werth der neuen Tuberculin-Behandlung zu gelangen.

Im Verlaufe der in beiden genannten Richtungen unternommenen Arbeit sah ich mich vor eine grosse Reihe von Einzelfragen gestellt, welche sämmtlich nicht unberücksichtigt bleiben durften und den ursprünglichen Plan der Untersuchung etwas ablenkten. Einige Fragen beanspruchten ein solches Interesse, dass die dafür unternommenen Versuche ganz aus der Arbeit herausfielen. Manche der von mir gewonnenen Ergebnisse, deren Bedeutung noch nicht völlig klar gestellt erscheint, muss ich in der folgenden Mittheilung unerwähnt lassen. Es sollen

vielmehr nur die Beziehungen der Agglutinationscurve zu den Heilungsvorgängen und zur Immunität im anatomischen und klinischen Sinne besprochen werden.

Die einschlägigen Bestrebungen Robert Koch's, durch die Anwendung des Tuberculins therapeutische Erfolge beim kranken Menschen zu erzielen, gingen von seinen Thierversuchen aus, pathogene Bakterien im lebenden Organismus ohne Benachtheiligung des letzteren unschädlich zu machen. Schon in seiner ersten Mittheilung[1]) hatte er berichtet, dass bei Meerschweinchen, welche bereits in hohem Grade an allgemeiner Tuberculose erkrankt sind, der Krankheitsprocess vollkommen zum Stillstand gebracht werden kann, ohne dass der Körper von dem Mittel etwa anderweitig nachtheilig beeinflusst wird. Erst nachdem Koch im Laboratorium genügende Thatsachen gewonnen zu haben glaubte, ging er zur Anwendung des Mittels auf den erkrankten Menschen über. Auch in seinen neuesten Ideen, durch eine Steigerung des Agglutinationsvermögens beim Phthisiker eine Heilung herbeizuführen, hält sich nun Koch an das Ergebniss des Thierexperiments. Er glaubt sich im Besitz unzweifelhafter Beweise[2]) dafür, dass die Versuchsthiere entsprechend ihrem Agglutinationsvermögen mehr oder weniger hohe Grade von Immunität gegen die künstliche Infection mit Tuberkelbacillen gewonnen haben. Bevor ich daher Untersuchungen über den Verlauf der Lungentuberculose und auf die Agglutininbildung im Blute des kranken Menschen anstellte, schien es mir zweckmässig zu sein, zunächst einmal selbst im Thierexperiment die Beziehungen des Agglutinationsvermögens zum Verlauf der Impftuberculose etwas genauer zu verfolgen.

Die Versuchsanordnung war gegeben. Eine Anzahl Meerschweinchen wurde tuberculös inficirt, und zwar theils mit humaner, theils mit boviner Tuberculose, und in gewissen Abständen mit Neu-Tuberculin (Bacillen-Emulsion) behandelt. Das Blutserum der Thiere wurde dann von Zeit zu Zeit auf Agglutininbildung geprüft und schliesslich wurde diese Wirkung mit dem Sectionsbefund, also mit dem thatsächlichen Effect der tuberculösen Infection verglichen. In einer anderen Versuchsreihe wurden die tuberculös inficirten Meerschweinchen nicht behandelt, und auch hier die Beziehungen des tuberculösen Processes zur Agglutininbildung beobachtet, und schliesslich wurden in einer dritten Reihe die Versuchsthiere nicht tuberculös gemacht, aber einer Tuberculin-Cur unterworfen. Durch diese Versuche glaubte ich immerhin einige Anhaltspunkte gewinnen zu können.

Die Impfung mit Tuberkelbacillen wurde in der Weise vorgenommen, dass allen Thieren einer Versuchsreihe die gleiche Menge desselben Bacillenstammes subcutan an der rechten Unterbauchgegend injicirt wurde. Die Einspritzungen mit Neu-Tuberculin (Bacillen-Emulsion) wurden ebenfalls subcutan gemacht, von intravenösen Injectionen wurde vollständig abgesehen, um die Beobachtungen mit den Erfahrungen am Menschen

---

1) R. Koch, Ueber bakteriologische Forschung. Deutsche med. Wochenschrift. 1890. No. 33. S. 757.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1901. No. 48. S. 832.

vergleichen zu können. Zudem wurden schon auf diese Weise so erhebliche Werthe erhalten, dass die Untersuchungen damit abgeschlossen werden konnten. Die Prüfung des Blutserums wurde genau in der Weise vorgenommen, wie sie von Koch in seiner Mittheilung über die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwerthung dieser Agglutination empfohlen wird. Um möglichst vergleichbare Werthe zu erhalten, wurde davon abgesehen, die Testflüssigkeit durch Zusaz von Carbolsäure haltbarer zu machen. Zur Untersuchung wurde stets eine frisch aus dem Trockenpräparat (von Meister, Lucius und Brünig) bereitete Flüssigkeit benutzt; auch das Thierserum wurde stets innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Entnahme verarbeitet. In der Herstellung der Serumverdünnungen wurde von der Koch'schen Methode insofern abgewichen, als stets gleiche Mengen Flüssigkeit (nämlich 1 ccm) verwandt wurden. Dies wurde dadurch erreicht, dass zunächst eine bestimmte Menge Serum mit der 9fachen Menge der Testflüssigkeit versetzt und so eine Verdünnung von 1 : 10 bereitet wurde. Von dieser Flüssigkeit wurden dann die höheren Verdünnungen dadurch hergestellt, dass ein bestimmtes Quantum wiederum mit der Testflüssigkeit in dem gewünschten Verhältniss verdünnt wurde, also 0,2 + 0,8 der Testflüssigkeit für 1 : 50, und 0,1 + 0,9 für 1 : 100. Dieses Verfahren giebt die geringsten Fehlerquellen und ist sehr leicht und bequem auszuführen. Die Prüfungen wurden in den Verdünnungen 1 : 10, 20, 50, 100, 150, 200, 300 u. s. w. vorgenommen. Als positiv wurde die Reaction nur dann betrachtet, wenn bei makroskopischer Beobachtung ein deutlich erkennbarer, gleichmässig vertheilter Niederschlag nach 20stündigem Verweilen im Brutofen bei 37° entstand. In zweifelhaften Fällen liess sich die Entscheidung immer durch Vergleich mit den nächst höheren und nächst niedrigeren Verdünnungen herbeiführen. Erschien z. B. in der Verdünnung 1 : 100 noch eine Andeutung eines Niederschlags, so ergab sich die Beurtheilung dieser Reaction ohne Weiteres aus dem Aussehen der in anderer Verdünnung angesetzten Proben. War z. B. die Probe 1 : 75 sehr deutlich positiv, 1 : 150 aber unverändert, so konnte die Reaction in der Verdünnung 1 : 100 als Grenzwerth angenommen werden, während sie bei schwachem Ausfall der nächst niedrigen Verdünnung als negativ bezeichnet wurde. Aus diesem Grunde wurde stets eine Serie von Proben angesetzt.

Das Resultat dieser Untersuchungen war nun derart, dass alle tuberculös inficirten Meerschweinchen, welche mit grösseren Dosen Neu-Tuberculin gespritzt wurden, ein erhebliches Ansteigen des Agglutinationswerths erkennen liessen. In der Tabelle I gebe ich eine Uebersicht über einige derartige Versuche. Die Thiere wurden nach erfolgter tuberculöser Infection mit steigenden Dosen Tuberculin behandelt. Die Anfangsdosis betrug 0,001—0,01 mg (auf Bacillensubstanz berechnet). Zunächst folgten die weiteren Injectionen in kurzen Zwischenräumen, später in etwas längeren und im Verlaufe von 3—6 Wochen wurden Werthe von 1 : 50—150 erreicht. Nach den ersten kleinen Dosen trat meist noch keine Agglutinin-Reaction auf, nach längerer Behandlung unter Steigerung der Tuberculin-Menge dagegen ausnahmslos. Die Agglutinationscurve sinkt manchmal, wenn die Tuberculin-Injectionen nicht wiederholt werden, sehr bald wieder ab, bleibt indessen in anderen Fällen auch längere Zeit auf einer bestimmten Höhe. Auch durch einmalige grössere Dosen Tuberculin oder durch wiederholte Injection solcher grossen Dosen ohne Steigerung der Menge lassen sich erhebliche Agglutinationswerthe erzielen, wie aus Tabelle II hervorgeht. Tabelle III bringt einige positive Resultate bei solchen Versuchsthieren, die nicht mit Tuberculin behandelt waren. Auch bei diesen Thieren traten manchmal

Tabelle I.

No.										
23.	Behandlungstag nach der Infection	1.	3.	5.	9.	12.	15.	18.	25.	28.
	Tuberculin-Dosis in mg	0,01	0,05	0,2	0,5	1,0	2,0	3,0	5,0	—
	Agglutinationswerth	0	—	—	0	—	20	—	—	100
24.	Behandlungstag nach der Infection	1.	3.	5.	9.	12.	15.	18.	25.	28.
	Tuberculin-Dosis in mg	0,001	0,005	0,02	0.1	0,5	2,0	3,0	5,0	—
	Agglutinationswerth	0	—	—	0	—	0	—	—	100
21.	Behandlungstag nach der Infection	5.	7.	10.	15.	20.	28.	36.	44.	45.
	Tuberculin-Dosis in mg	0,001	0,005	0,02	0,1	0,5	1,0	2,0	3,0	—
	Agglutinationswerth	0	—	—	0	20	—	50	—	50
26.	Behandlungstag nach der Infection	6.	8.	11.	13.	15.	25	35.	42.	
	Tuberculin-Dosis in mg	0,01	0,05	0,2	0,5	2,5	5,0	—	—	
	Agglutinationswerth	0	—	—	20	—	50	150	100	
16.	Behandlungstag nach der Infection	14.	16.	19.	21.	23.	25.	28.		
	Tuberculin-Dosis in mg	0,01	0,05	0,2	0,5	1,0	2,5	—		
	Agglutinationswerth	0	—	—	0	—	50	50		

Tabelle II.

No.										
22.	Behandlungstag nach der Infection	1.	3.	5.	9.	12.	15.	18.	25.	28.
	Tuberculin-Dosis in mg	1,0	1,0	1,0	1.0	1,0	1,0	1,0	1,0	—
	Agglutinationswerth	0	—	—	—	—	50	—	—	100
17.	Behandlungstag nach der Infection	14.	16.	25.	32.	36.	42.	49.	56.	
	Tuberculin-Dosis in mg	2,5	2,5	2.5	2,5	2,5	2,5	—	—	
	Agglutinationswerth	0	—	—	0	—	50	100	100	
11.	Behandlungstag nach der Infection	14.	21.	28.	42.	43.	46.	49.	56.	
	Tuberculin-Dosis in mg	5,0	5,0	—	—	1,0	1,0	1,0	—	
	Agglutinationswerth	0	0	20	0	—	—	—	20	
12.	Behandlungstag nach der Infection	1.	7.	21.	28.	42.	49.			
	Tuberculin-Dosis in mg	5,0	5,0	5,0	—	—	—			
	Agglutinationswerth	0	—	—	20	20	20			

Tabelle III.

No.						
37.	Tag nach der Infection	10.	20.	30.	40.	60.
	Agglutinationswerth .	0	0	0	0	20
5.	Tag nach der Infection	10.	20.	40.	50.	60.
	Agglutinationswerth .	0	0	0	10	10
44.	Tag nach der Infection	10.	30.	60.	70.	80.
	Agglutinationswerth .	0	0	0	50	50
39.	Tag nach der Infection	10.	30.	60.	70.	80.
	Agglutinationswerth .	0	0	0	10	10

positive Reactionen auf, aber stets in sehr geringem Grade und nur dann, wenn der tuberculöse Process sehr weit vorgeschritten war. Endlich ergiebt Tabelle IV eine Uebersicht über die Versuche, welche darauf zielten, gesunden, nicht tuberculös erkrankten Meerschweinchen durch Tuberculin-Behandlung ein erhebliches Agglutinationsvermögen zu verschaffen. Es gelang dies ausnahmslos. Die Versuche wurden, wie die Aufzeichnungen

in der Tabelle ergeben, entsprechend den Versuchen an tuberculösen Meerschweinchen vorgenommen.

Tabelle IV.

No.													
33.	Behandlungstag . . .	1.	3.	6.	8.	10.	15.	20.	35.	40.	43.	45.	50.
	Tuberculin-Dosis in mg	0.01	0,05	0,1	0.5	1,0	2,0	3.0	—	3,0	5.0	10.0	—
	Agglutinationswerth .	0	—	—	—	0	—	20	0	—	—	50	150
34.	Behandlungstag . . .	1.	3.	6.	8.	10.	15.	20.	30.	35.	40.	45.	50.
	Tuberculin-Dosis in mg	0,01	0,05	0,1	0,5	1.0	2.0	—	—	2.0	3,0	5,0	—
	Agglutinationswerth .	0	—	—	—	—	—	50	20	—	50	—	100
10.	Behandlungstag . . .	1.	5.	15.	35.	40.	50	60.	65.				
	Tuberculin-Dosis in mg	5,0	5,0	—	—	5.0	5,0	5.0	—				
	Agglutinationswerth .	0	—	0	0	—	0	—	50				
15.	Behandlungstag . . .	1.	5.	10.	30.	35.	40.	45.	55.	60.			
	Tuberculin-Dosis in mg	15,0	—	—	1.0	2,0	3,0	5.0	10.0	—			
	Agglutinationswerth .	0	0	20	0	—	20	—	50	150			

Demnach ergiebt sich als Gesammtresultat, dass durch Behandlung mit Neu-Tuberculin (Bacillen-Emulsion), gleichgiltig, ob dieselbe vor, gleichzeitig oder nach der Infection begonnen worden ist, bei sämmtlichen Meerschweinchen erhebliche Agglutinationswerthe erzeugt werden können und zwar in gleicher Weise bei tuberculös erkrankten, wie bei nicht inficirten Thieren. Die Beurtheilung der Beziehungen dieses Agglutinationsvermögens zum Verlaufe der Tuberculose und zur Immunität wird nun abhängig sein von dem therapeutischen und immunisirenden Effect, der durch diese Behandlung erzielt worden ist. Ich will zunächst auf den allgemeinen Sectionsbefund eingehen, um dann die Einzelheiten und die Beziehungen des anatomischen Befundes zum vorhandenen Agglutinationswerth einer Kritik zu unterziehen.

Eine kurze Uebersicht über einige Sectionsbefunde findet sich in der Tabelle V. Selbstverständlich wurden alle Thiere anatomisch untersucht, auch wurde stets eine ganze Reihe Controllversuche angestellt, der Kürze wegen sind in der Tabelle aber nur einige Sectionen mitgetheilt worden, die so ungefähr den Durchschnittsbefund zeigten. Ein Vergleich der anatomischen Veränderungen unbehandelter tuberculöser Versuchsthiere mit dem Sectionsbefund der mit Tuberculose inficirten und alsdann mit Tuberculin behandelten Meerschweinchen zeigt nun einen ganz auffallenden Unterschied. Bei einem tuberculösen, unbehandelten Meerschweinchen sind die Lymphdrüsen 4—6 Wochen nach der Infection stark geschwollen, bohnengross und grösser, und zeigen immer tuberculöse Veränderungen und käsige und erweichte Stellen. Die Milz ist ausserordentlich stark, manchmal um das fünf- bis zehnfache vergrössert und überall durchsetzt von kleinen Tuberkelknötchen und kleineren und grösseren grau-gelblichen Herden. Auch die Leber enthält zahlreiche Tuberkel, bisweilen auch bereits grössere Erkrankungsherde. Die anderen Organe sind bei makroskopischer Betrachtung meist noch frei von Veränderungen. Höchstens findet man in der Lunge vereinzelte Tuberkel. Ganz anders das Bild der behandelten Thiere. Schon die geringere

Tabelle V.

No.	Tuberculin-behandlung	Erzielter Agglutinationswerth	Schluss der Beobachtung	Sections-Ergebniss
22.	Vom 1.—25. Tage nach der Infection mit gleichen Dosen Tuberculin (1,0 mg) behandelt.	Am 15. Tage 1 : 50. Am 28. Tage 1 : 100	Getödtet am 28. Tage	Lymphdrüsen bohnengross, tuberculös erkrankt, z. Th. käsige und erweichte Stellen. Milz stark vergrössert. In Milz und Leber vereinzelte Tuberkel. In der Leber einige käsige Stellen. Lungen frei.
16.	Vom 14.—25. Tage mit steigenden Dosen Tuberculin behandelt (0,01—2,5).	Am 25. Tage 1 : 50.	Getödtet am 28. Tage	Lymphdrüsen bohnengross, hochroth, tuberculös erkrankt. Milz deutlich vergrössert, mit zahlreichen Tuberkeln. Leber anscheinend frei.
24.	Vom 1.—25. Tage mit steigenden Dosen Tuberculin behandelt (0,001—5,0).	Am 28. Tage 1 : 100.	Getödtet am 28. Tage	Lymphdrüsen wenig vergrössert, tuberculös erkrankt, mehrere käsige Stellen. Milz vergrössert, vereinzelte Tuberkel. Leber anscheinend frei.
3.	Keine Tuberculin-behandlung (Controllthier).	0	Getödtet am 28. Tage	Lymphdrüsen über bohnengross, mit verkästen und erweichten Stellen. Milz mehrfach vergrössert, mit vereinzelten käsigen Stellen. In der Leber zahlreiche Tuberkel.
28.	Vom 6.—25. Tage nach der Infection mit steigenden Dosen Tuberculin behandelt. (0,01—5,0).	Am 25. Tage 1 : 50. Am 35. Tage 1 : 150.	Getödtet am 42. Tage	Lymphdrüsen über bohnengross, mit deutlichen tuberculösen Veränderungen. Milz nur wenig vergrössert. In Milz und Leber nur vereinzelte Tuberkel. Lungen anscheinend frei.
17.	Vom 14.—42. Tage nach der Infection mit gleichen Dosen Tuberculin (2,5) behandelt.	Am 42. Tage 1 : 50. Am 56. Tage 1 : 100.	Getödtet am 56. Tage	Lymphdrüsen sehr stark vergrössert, mit tuberculösen Veränderungen. Milz stark vergrössert, mit käsigen Herden. In der Leber zahlreiche, in der Lunge vereinzelte Tuberkel.
7.	Keine Tuberculin-behandlung (Controllthier).	0	Getödtet am 49. Tage	Lymphdrüsen sehr stark vergrössert, tuberculös erkrankt, zum grossen Theil verkäst. Ausgedehnte Tuberculose fast aller Organe. Milz mehrfach vergrössert, in der Leber grosse, käsige Herde. In der Lunge zahlreiche Tuberkel.
33.	7 wöchige Vorbehandlung mit steigenden Dosen Tuberculin (0,01—10,0).	Am Tage der Infection 1 : 150.	Getödtet am 28. Tage	Lymphdrüsen bohnengross, mit käsigen Stellen. Milz stark vergrössert, mit Tuberkeln durchsetzt. Auch in der Leber vereinzelte Tuberkel nachweisbar.
15.	8 wöchige Vorbehandlung mit Tuberculin	Am Tage der Infection 1 : 150.	Getödtet am 42. Tage	Deutliche Tuberculose der Lymphdrüsen, der Milz und der Leber.

Schwellung der Lymphdrüsen machte sich während des Lebens bemerkbar, und auch die anatomische Untersuchung zeigte nicht so weitgehende Veränderungen, wie bei den Controllthieren. Zwar waren die Drüsen aus-

nahmslos tuberculös erkrankt, d. h. auch mikroskopisch konnten tuberculöse Veränderungen und das Vorhandensein von Tuberkelbacillen nachgewiesen werden, aber käsige Herde und Erweichungsprocesse wurden nicht so oft gefunden, wenn sie auch nicht immer fehlten. Die Milz war niemals so stark vergrössert wie bei den unbehandelten Thieren und auch grössere käsige Herde fehlten, fast immer waren indessen in der Milz und ebenso in der Leber Tuberkelknötchen und Tuberkelbacillen nachzuweisen. Am deutlichsten trat dieses Zurückbleiben der krankhaften Veränderungen der behandelten Thiere im Einklang mit den Erfahrungen Anderer dann hervor, wenn die Tuberculin-Behandlung möglichst früh, am besten bereits am Tage der Tuberkelbacillen-Infection ihren Anfang nahm. Eine wirkliche Verhütung der Tuberculose konnte aber durch diese Versuche ebensowenig bewerkstelligt werden, wie durch die spätere Behandlung eine Heilung der tuberculösen Processe herbeigeführt wurde. Endlich ist es auch nicht gelungen, durch Vorbehandlung mit Tuberculin Meerschweinchen vor einer Tuberculose zu schützen, immer hatte die künstliche Infection solcher Thiere eine tuberculöse Erkrankung zur Folge. Von einer wirklich heilenden Wirkung des Tuberculins kann demnach in den Thierversuchen keine Rede sein, was dagegen in diesen Experimenten deutlich in Erscheinung trat, war die alte Erfahrung, dass unter dem Einfluss des Tuberculins der Krankheitsverlauf im Thierkörper erhebliche Veränderungen erfährt. An und für sich liegt ja in diesen Ergebnissen nichts Besonderes, denn es existiren ja auch andere Beobachtungen, dass unter dem Einfluss der Mischinfection — es braucht nicht Tuberculin zu sein — tuberculöse Meerschweinchen andere und zwar geringere Organveränderungen erleiden als durch die gewöhnliche Bacilleninfection. Genaue experimentelle Untersuchungen über diese eigenartigen Erscheinungen werden gewiss noch manches zum Verständniss der Tuberculose beitragen, und ich werde vielleicht später über einige, dieses Problem betreffende, Erfahrungen berichten können.

Für die hier behandelte Frage nach den Beziehungen des Agglutinationsvermögens eines Thieres zu der Heilung der tuberculösen Krankheits-Processe kommen aber zunächst ganz andere Gesichtspunkte in Betracht. Da der tuberculöse Process im Thierkörper trotz der Tuberculin-Behandlung und trotz des Ansteigens der Agglutinationscurve nicht wirklich geheilt wurde, da er nicht local in diesem Sinn beeinflusst und nicht im Ganzen zum Stillstand gebracht werden konnte, sondern in allen Fällen sichere Fortschritte machte, so kann das Ansteigen der Agglutinationscurve nicht als Werthmesser für den Fortschritt einer Heilung und für den erzielten Grad der Immunität im anatomischen und klinischen Sinne gelten, sofern man nicht auch unter der letzteren bloss das Auftreten der bekannten Antikörper verstehen will. Im Gegensatz zu Robert Koch konnten keine Beweise dafür gefunden werden, dass dem Agglutinationsvermögen parallele, heilende Vorgänge im Gange waren, die Untersuchungen führten zu einem ganz anderen Ergebniss. In welchem Stadium der tuberculösen Erkrankung der Versuchsthiere auch immer die Tuberculin-Behandlung einsetzte, ein Rückgang tuberculöser Processe konnte niemals festgestellt

werden, immer aber trat eine Steigerung des Agglutinationsvermögens auf. Da dieser Effect nun in ganz gleicher Weise bei gesunden und tuberculösen Thieren erreicht wurde, ohne dass die kranken gesund, und ohne dass die gesunden immun wurden, so kann hier eine strenge und direkte ursächliche Beziehung zwischen Agglutininbildung und Krankheitsverlauf nicht bestehen. Die im Serum auftretenden Agglutininwerthe sind ganz unabhängig von heilenden und auch von immunisirenden Factoren, sondern sind lediglich Ausdruck der Tuberculin-Injection. Mit anderen Worten, gesunde und kranke Meerschweinchen reagiren auf Tuberculin mit einer Steigerung des zugehörigen Agglutinationsvermögens, nicht aber mit einer Heilung der Tuberculose oder mit der Erzeugung von sonstigen wirksamen Schutzstoffen gegen diese Infectionskrankheit.

Nach dieser Besprechung der experimentellen Untersuchungen will ich zu meinen Beobachtungen über den klinischen Verlauf der Lungentuberculose unter der Anwendung des Neu-Tuberculins übergehen, und über den Effect dieser Behandlung auf das Agglutinationsvermögen beim Menschen berichten.

Bei der Auswahl des klinischen Materials für die Tuberculin-Behandlung war natürlich im Wesentlichen der Gesichtspunkt maassgebend, dass vor Allem solche Fälle herangezogen wurden, die eventuell noch eine Heilung erwarten liessen. Indessen es wurden auch vorgeschrittenere Fälle behandelt, zumal der fieberhafte Zustand eines Phthisikers nach den Angaben Robert Koch's keine Contraindication mehr bildet, und weil Koch ausdrücklich bemerkt, dass seine durch die Behandlung sichtlich gebesserten Patienten zum grössten Theil dem 2. und 3. Stadium der Phthisis angehörten. Schon in der Beseitigung des Fiebers müsste ja eine nicht unwesentliche, objectiv nachweisbare Besserung erblickt werden.

Zunächst mögen die Krankengeschichten folgen. Jedem Falle habe ich die Temperaturcurve mit kurzen Angaben, betreffend den Effect der Tuberculin-Behandlung und speciell den erzielten Agglutinationswerth[1]), beigefügt, sodass die Reactionen ohne Weiteres aus den Curven ersehen werden können.

Fall 1. Der 20jährige Patient ist erblich nicht belastet. Er hustet schon seit mehreren Jahren und bekam im December 1903 einen Blutsturz. Die Hämoptoe wiederholte sich öfters, im Juli 1904 war er aber soweit gebessert, dass er seine Arbeit als Buchhändler wieder aufnehmen konnte. Da er am 1. October 1904 von neuem Bluthusten bekam, suchte er die Charité auf.

Dämpfung rechts oben, bis zur Mitte der Scapula, vorn bis zur 3. Rippe. Ueber der linken Lunge guter Lungenschall. Ueber dem rechten Oberlappen hört man zum Theil bronchiales Athmen und zahlreiche, zum Theil klingende Rasselgeräusche. Ueber der linken Spitze vereinzeltes Giemen. Die Röntgen-Durchleuchtung zeigt im r. oberen Lungenfeld einen intensiven Schatten. Das Zwerchfell steht rechts still. Im Auswurf zahlreiche Tuberkelbacillen.

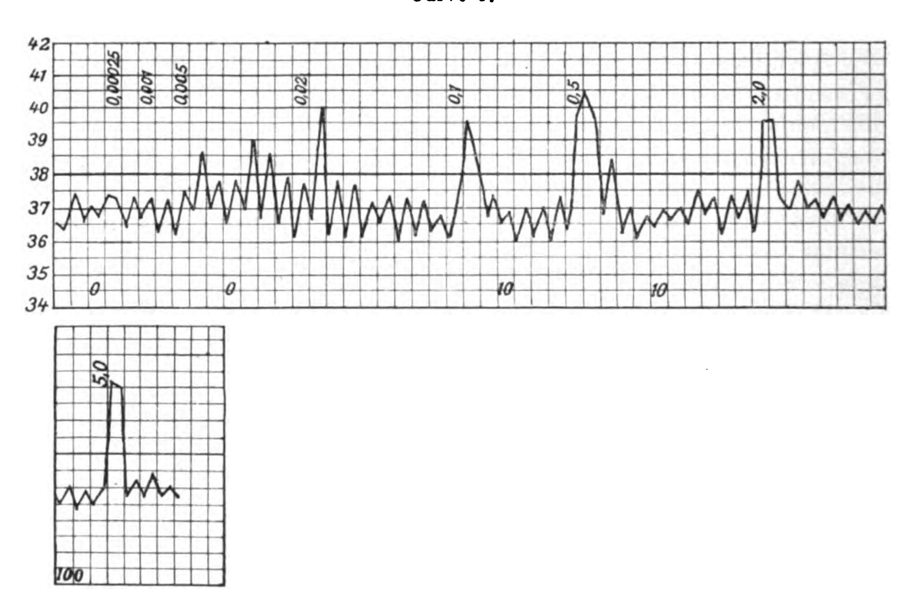
---

1) Der dicke Strich der Curven liegt bei 38°. Die Zahlen oberhalb der Temperaturcurve beziehen sich auf die verabreichten Tuberculin-Mengen (in Milligramm der Bacillensubstanz ausgedrückt). Die Zahlen unterhalb der Curve zeigen den Agglutinationswerth des Blutserums der Patienten an.



Beginn der Tuberculin-Behandlung am 7. October 1904. Die ersten Einspritzungen werden gut vertragen, doch schliesst sich der dritten Injection ein mässiges, mehrere Tage dauerndes Fieber an. Die nächste Einspritzung hat eine ausgesprochene Temperatursteigerung zur Folge und eine starke Störung des Allgemeinbefindens. Das Körpergewicht nahm in kurzer Zeit mehrere Pfund ab und erst allmählig kehren Esslust und Wohlbefinden zurück. Der nächsten Einspritzung folgte eine noch stärkere Reaction, zugleich auch im Urin Albumen deutlich nachweisbar. Wiederum ein beträchtlicher Gewichtsverlust. Erst als der Patient sich wieder vollkommen erholt hatte, folgte die nächste Einspritzung. Reaction nicht merklich geringer. In den nächsten Tagen jedoch wieder normale Temperatur und Besserung des Allgemeinbefindens. 10 Tage später Wiederholung der Einspritzung.

Curve 1.



Temperatur steigt am nächsten Tage wieder auf 40,1 unter Schüttelfrost, Erbrechen und bedrohlichen Allgemeinsymptomen. Die Temperatur fällt Tags darauf zur Norm ab, aber es tritt eine acute hämorrhagische Nephritis auf. Der Harn ist stark bluthaltig, enthält zahlreiche granulirte, wie hyaline Cylinder und Nierenepithelien. $^1/_2$ pM. Albumen (Esbach). Zwei Monate musste der Patient wegen dieser Nierenentzündung das Bett hüten. Im dritten Monat besserte sich der Urinbefund soweit (nur noch Spur Albumen), dass Patient entlassen und einer Heilstätte überwiesen werden konnte. Der Lungenbefund hat sich in dieser 5monatlichen Beobachtungszeit in der Weise geändert, dass die Anfangs bestehende intensive Dämpfung über dem r. Oberlappen sich etwas aufhellte, auch im Röntgenbilde kam dies zum Ausdruck. Ein Stillstand der Tuberculose kam indessen nicht zu Stande. Auch im r. Mittel- und Unter-Lappen stellten sich Rasselgeräusche ein.

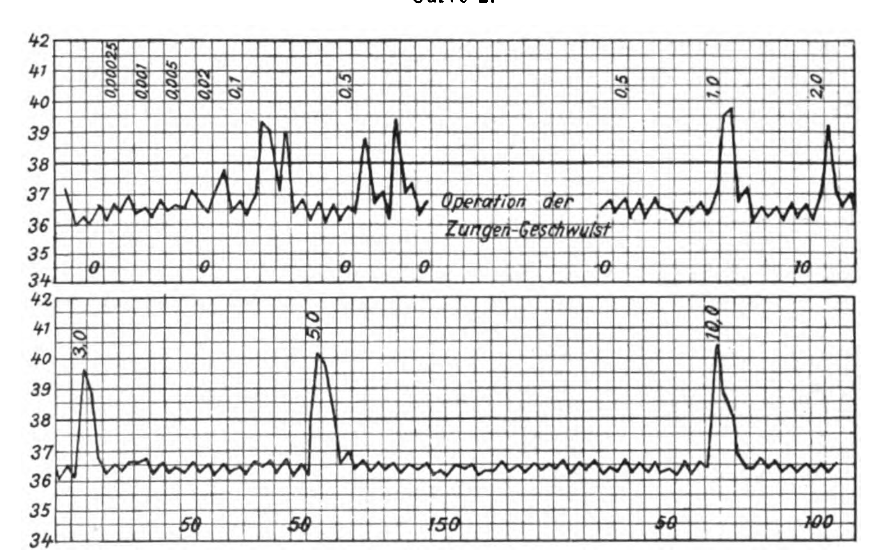
Der Agglutinationswerth war Anfangs gleich 0, stieg allmählig auf 10 und schliesslich auf 100. Nach Beendigung der Tuberculincur blieb der Agglutinationswerth zunächst noch auf derselben Höhe, um im dritten Monat aber auf 20—50 abzufallen.

Fall 2. Der 24jährige Patient ist erblich nicht belastet. Er will schon öfters im Frühjahr an Influenza und Husten gelitten haben, am 20. Februar 1904 bemerkte er plötzlich Blut im Auswurf. Dieser blutige Auswurf blieb mehrere Wochen bestehen, Patient gab deshalb seine Thätigkeit als Lehrer auf und lebte ganz seiner

Gesundheit. Er ging in's Gebirge, woselbst aber wieder Bluthusten auftrat. Darnach besserte sich sein Zustand merklich, trotzdem trat aber im September wieder blutig gefärbter Auswurf auf.

Ueber der linken Lunge deutlich verkürzter Schall, der vorn bis zur 3. Rippe, hinten bis zur Mitte der Scapula reichte. Ueber dem linken Oberlappen und dem oberen Theil des Unterlappens zahlreiche feine Rasselgeräusche. Der grössere Theil des Unterlappens ist frei. Ueber der rechten Spitze ebenfalls vereinzelte giemende Geräusche. Mittel- und Unterlappen frei.

Curve 2.



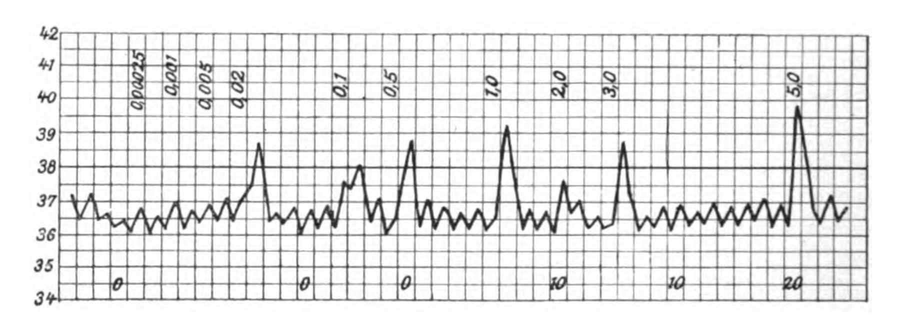
Drei Wochen später, am 4. October 1904 lässt Patient sich zur Tuberculincur in die Charité aufnehmen. Der Lungenbefund ist im Wesentlichen derselbe, doch haben die katarrhalischen Erscheinungen etwas nachgelassen, auch besteht weniger Auswurf. Im Sputum werden Tuberkelbacillen nachgewiesen. Die Röntgen-Durchleuchtung zeigte im oberen linken Lungenfeld einen mässigen Schatten. Die ersten Einspritzungen werden gut vertragen, ohne Temperaturanstieg und ohne grössere Störungen des Allgemeinbefindens. Auch auf die fünfte Injection (0,1 mg) erfolgte keine besonders starke Reaction, indessen 2 Tage später klagte Patient über heftige Halsschmerzen und die Untersuchung ergiebt, dass auf dem Zungengrunde, etwa in der Mitte, eine kleine, etwa bohnengrosse Geschwulst entstanden ist, die sich ziemlich hart anfühlt und nicht scharf von der Umgebung abzugrenzen ist. Nach der nächsten Tuberculineinspritzung nimmt diese Geschwulst ganz deutlich an Grösse zu, auch die Lymphdrüsen am Halse schwellen an und es treten wiederum Fiebersteigerungen auf. Da die Geschwulst an der Oberfläche entzündliche Reizung zeigt, und da sie dem Patienten das Schlucken wesentlich erschwert, wird sie operativ entfernt. Mikroskopisch ist nur eine kleinzellige Infiltration, dagegen keine Tuberculose nachweisbar. Die Verimpfung auf Meerschweinchen erzeugt aber eine ausgedehnte Tuberculose. 14 Tage später wird die Tuberculinbehandlung wieder aufgenommen. Zunächst wird die letzte Tuberculindosis wiederholt, ohne dass ein Temperaturanstieg auftritt, dann folgen in 8tägigen, später in längerdauernden Pausen, höhere Tuberculindosen, schliesslich 5,0 und 10,0 mg. Patient reagirt auf jede Einspritzung in gleicher Weise mit starkem Schüttelfrost, heftigem Beklemmungsgefühl in der linken Brustseite, Erbrechen und hoher Temperatur. 1—2 Tage später kehrt das Wohl-

befinden zurück, und einige Tage später ist auch die allgemeine Abgeschlagenheit wieder verschwunden. Während dieser ganzen 6monatlichen Beobachtung ist keine wesentliche Besserung des Lungenbefundes eingetreten. Zwar hat das Körpergewicht zugenommen, der Auswurf ist geringer geworden und das Allgemeinbefinden, insbesondere die psychische Stimmung, ist gehoben, aber katarrhalische Erscheinungen bestehen nach wie vor über der Lunge und im spärlichen Auswurf finden sich noch immer Tuberkelbacillen.

Das Agglutinationsvermögen war Anfangs gleich 0, und begann erst nach relativ grossen Dosen Tuberculin zu steigen. Grössere Dosen brachten den Titre auf 150, aber schon nach wenigen Wochen sank der Werth auf 50, um allerdings nach einer neuen Einspritzung von 10,0 mg wieder auf 100 zu steigen.

Fall 3. Der 25jährige Patient leidet etwa seit 6 Jahren an spärlichem Husten und Auswurf. Ende August 1904 hatte er geringes Blutspucken, da sich dasselbe öfters wiederholte, kam er am 3. October 1904 in die Charité.

Curve 3.



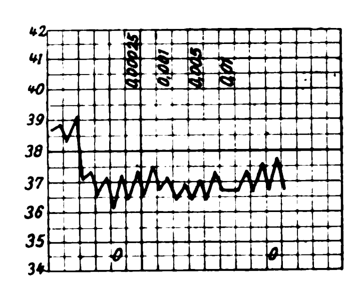
Ueber beiden Lungenspitzen verkürzter Schall, links ausgeprägter wie rechts. Ueber der rechten Spitze verschärftes Vesiculär-Athmen, mit zahlreichen trockenen und feuchten Rasselgeräuschen. Von der Mitte der Scapula an ist das Athemgeräusch rein. Links hinten, oben, ebenfalls trockene Rasselgeräusche. Vorn links ebenfalls abgekürzter Schall, bis zur 3. Rippe. Darüber Expirium mit bronchialem Charakter. Im spärlichen Sputum Tuberkelbacillen. Röntgen-Durchleuchtung ergiebt eine deutliche Verdunkelung beider Spitzen, rechts mehr, wie links. Im rechten Oberlappen ist ein deutlicher Ring sichtbar, der eventuell auf eine abgekapselte etwa taubeneigrosse Caverne bezogen werden kann. Zwerchfellbewegungen beiderseits gleich und nicht beschränkt.

Schon in den nächsten 3 Wochen bessert sich der objective Lungenbefund, es sind weniger Rasselgeräusche wie Anfangs zu hören, aber im zweiten Monat treten wieder stärkere katarrhalische Erscheinungen auf, auch über dem linken Unterlappen hört man vereinzelte Nebengeräusche. Die einzelnen Reactionen verlaufen nicht sehr stürmisch. Die Temperatur erreicht gewöhnlich nicht ganz 39°, das Allgemeinbefinden ist zwar 24 Stunden lang sehr gestört, dann tritt aber sehr bald wieder der frühere Zustand ein. Deutlich nachweisbare Veränderungen des Lungenbefundes während der Reaction sind nicht vorhanden. Die Leucocytenzahl steigt während der Reaction manchmal auf 17—18000. Der Harn enthält nach den grösseren Tuberculindosen (von 1,0 mg an) eine Spur Albumen, die aber in den folgenden Tagen wieder verschwindet. Das Körpergewicht des Kranken sinkt bei jeder ausgesprochenen Reaction um etwa 1 kg, der Verlust wird aber stets wieder nachgeholt und im Allgemeinen tritt keine Abnahme, aber auch keine Zunahme des Körpergewichtes ein. Patient wird entlassen und ambulatorisch weiter behandelt, als aber auf die nächste Einspritzung von 0,5 mg eine sehr heftige Reaction erfolgte, lehnt er die weitere Be-

handlung ab. Eine Besserung des Lungenbefundes ist nicht vorhanden. Das Agglutinationsvermögen war Anfangs gleich 0 und begann auch erst nach grösseren Dosen allmählig zu steigen.

Fall 4. Der 33jährige Patient will im Juni 1903 blutigen Auswurf gehabt haben und seitdem lungenkrank sein. Im Februar 1904 wiederum geringer Bluthusten, lag 3 Wochen zu Bett, war dann 3 Monate in einer Heilstätte in Görbersdorf. Dort sehr gebessert entlassen. 1 Monat später, am 2. October 1904, wiederum Bluthusten und Fieber, auch in der nächsten Zeit schlechteres Allgemeinbefinden, so dass er am 25. October 1904 die Charité aufsucht.

Curve 4.



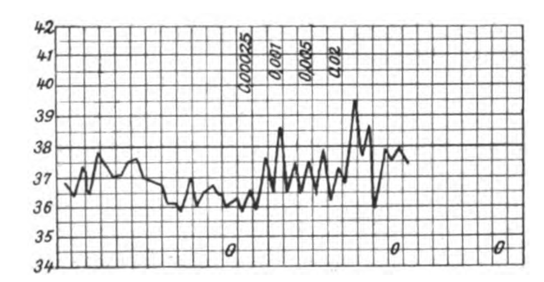
Der linke Oberlappen ist erkrankt. Ueber der Spitze hinten Dämpfung, vorn links bis zur 2. Rippe ebenfalls kürzerer Schall wie rechts. Athemgeräusch über der gedämpften Stelle rauh vesiculär, mit zahlreichen feuchten Rasselgeräuschen. Rechte Lunge anscheinend frei. Im Sputum Tuberkelbacillen.

Die hohe Temperatur sinkt am dritten Tage zur Norm ab. Sputum verliert die blutige Beschaffenheit. Am sechsten Tage Beginn der Tuberculincur. Die Injectionen werden gut vertragen. Störung des Allgemeinbefindens zunächst nur gering. Auf die vierte Einspritzung Zunahme der Lungenerscheinungen. In den nächsten Tagen subfebrile Temperatur.

Ein Agglutinationswerth bestand nicht und wurde durch diese kleinen Gaben auch nicht erzielt.

Fall 5. Der 37jährige Patient ist seit 1902 lungenkrank, war bereits in verschiedenen Krankenhäusern. Sein Zustand besserte sich stets wieder, wegen einer neuen Verschlimmerung kommt er am 10. December 1904 in die Charité.

Curve 5.



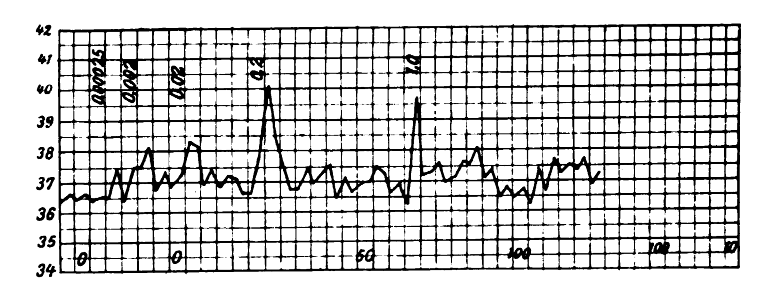
Ueber der linken Lungenspitze besteht hinten, bis zur Spina scapulae, vorn bis zur 2. Rippe, verkürzter Schall, bronchiales Exspirium und vereinzelte knackende Geräusche. Ueber der rechten Spitze voller Lungenschall, vereinzelte giemende Geräusche.

Beginn der Tuberculincur am 13. Tage nach der Aufnahme. Schon auf die ersten Einspritzungen erfolgt eine mässige Temperaturerhöhung, die auch in den nächsten Tagen nicht zurückgeht, da auch das Allgemeinbefinden ziemlich erheblich gestört bleibt, wird von einer weiteren Tuberkulinbehandlung Abstand genommen.

Agglutinationswerthe waren nicht vorhanden und traten auch nicht auf.

Fall 6. Der 40jährige Patient ist schon seit mehreren Jahren lungenleidend. Im October 1903 Verschlimmerung, weswegen er in die Charité kam. Er wurde damals in den Koch'schen Baracken mit Tuberculin behandelt. Die ersten Einspritzungen will er gut vertragen haben, dann sollen sich aber stärkere Reactionen eingestellt haben, und von einem besonderen Erfolg will er nichts gemerkt haben. Schon im März 1904 trat Bluthusten auf, so dass wieder ein längeres Krankenlager folgte. Im Sommer bedeutende Besserung, im November wieder schlechteres Allgemeinbefinden, Nachtschweisse und vermehrter Husten, so dass er am 28. November 1904 in die Charité kommt.


Curve 6.



Ueber der rechten Spitze besteht Dämpfung, hinten bis zur Spina scapulae, vorn bis zur II. Rippe. Ueber dem ganzen rechten Oberlappen rauhes Vesiculärathmen mit feuchtem Rasseln, auch über den obersten Theilen des rechten Unterlappens katarrhalische Erscheinungen. Ueber der linken Spitze vereinzelte giemende Geräusche, keine Dämpfung. Im reichlichen Auswurf zahlreiche Tuberkelbacillen. Röntgendurchleuchtung zeigt die rechte Lungenspitze verdunkelt und eine beschränkte Zwerchfellbewegung rechts.

Schon nach den ersten Einspritzungen treten starke Reactionen auf. Die Temperatur steigt zwar nicht erheblich, aber das Allgemeinbefinden ist sehr stark gestört. Der Auswurf ist sehr viel reichlicher und deutlich blutig gefärbt, und die Symptome über den Lungenspitzen treten sehr viel deutlicher in Erscheinung. Das Athemgeräusch wird über der rechten Spitze deutlich bronchial, die Dämpfung wird intensiver und auch auf dem Röntgenschirm wird ein stärkerer Schatten sichtbar. Der nächsten Injection folgt eine ungewöhnlich starke Reaction, auch die Temperatur steigt über 40° und nach weiteren 9 Tagen folgten der Einspritzung solche bedrohlichen Erscheinungen, dass eine weitere Tuberculinbehandlung abgelehnt werden musste. Schon einige Stunden nach der Einspritzung stellte sich ein heftiger Schüttelfrost mit starken Gliederschmerzen und Erbrechen ein, heftige Brust- und Magenschmerzen. Schon bei vorsichtiger Berührung der Lebergegend treten starke Schmerzempfindungen auf. Patient zeigt am nächsten Tage deutliche Gelbfärbung der Haut und Gallenfarbstoff lässt sich im Urin nachweisen. Auch ist eine Spur Albumen vorhanden. Die Leukocytenzählung ergiebt eine Vermehrung von 8000 auf 42000. Auch in den nächsten Tagen macht Patient noch einen sehr leidenden Eindruck und er erholte sich nur langsam. Die Temperaturcurve zeigt auch in der nächsten Woche noch subfebrile Werthe. Von einer Besserung des Lungenbefundes ist nichts

zu merken. Im Gegentheil! Die unter der Einwirkung des Tuberculins entstandenen Symptome bleiben auch in den nächsten Wochen bestehen.

Trotz dieser deutlichen Verschlechterung des Zustandes tritt ein hoher Agglutinationswerth auf, der bald sogar auf 100 steigt, dann aber, nach Aussetzung der Tuberculincur, sehr bald wieder auf 10 zurücksinkt.

Fall 7. Der 17jährige Patient hustet angeblich seit mehreren Wochen und kommt deshalb in die Charité. Der bei der Aufnahme bestehende diffuse Katarrh verschwindet in den nächsten Wochen, und es bleibt nur ein rauhes Vesiculärathmen über der linken Lungenspitze bestehen mit spärlichen feuchten und trockenen Rasselgeräuschen; auch der Schall ist hier etwas verkürzt. Fieber besteht nicht[1]).

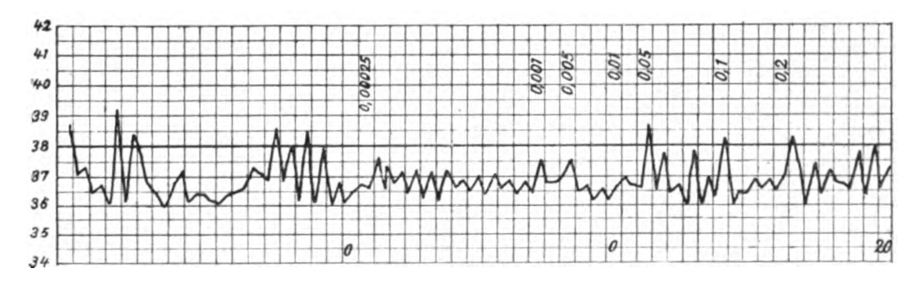
Die ersten beiden Einspritzungen werden gut vertragen, der dritten (0,005) folgt aber eine starke Allgemeinreaction mit Schüttelfrost, Erbrechen und heftigen Schmerzen in der linken Brust. Auch die nächsten beiden Einspritzungen sind von schweren Störungen des Allgemeinbefindens gefolgt. Eine Besserung des Zustandes macht sich in keiner Weise bemerkbar, dagegen zeigt der Auswurf bisweilen deutliche Blutspuren, sodass von der weiteren Tuberculinbehandlung abgesehen wird.

Der Agglutinationswerth steigt sehr bald auf 50 und bleibt auch in den nächsten Wochen nach Beendigung der Cur auf dieser Höhe.

Fall 8. Die 33jährige Patientin will im Frühjahr 1903 mit Husten und Auswurf erkrankt sein. Im Sommer 1903 stellte sich Haemoptoe ein, seitdem ist der Husten stärker geworden. Am 16. Juni 1904 kommt sie in die Charité.

Die gracil gebaute Frau zeigt einen ausgeprägten Habitus phthisicus. Beide Lungen sind erkrankt. Dämpfung hinten links bis zur Höhe des Dorns der V. Rippe, rechts hinten oben ebenfalls verkürzter Schall. Vorn links Dämpfung bis zur III. Rippe, rechts verkürzter Schall bis zur II. Rippe. Ueber dem rechten und linken Oberlappen Bronchialathmen mit klingendem Rasseln. Ueber dem linken Unterlappen verschärftes Athmen mit feinem feuchten Rasseln.

Curve 8.



Am 5. Juli Beginn der Tuberculincur. Schon auf die geringe Dosis von 0,00025 mg reagirt die Patientin mit heftigen Kopfschmerzen, Erbrechen und grosser Mattigkeit. Injectionsstelle ist etwas schmerzhaft, Lungenbefund unverändert. Auch den nächsten Injectionen folgt jedesmal eine ebensolche Störung des Allgemeinbefindens, aber erst nach der 5. Spritze (0,05) tritt eine deutliche Temperatursteigerung auf, die sich auch in den nächsten Tagen wiederholt. Es folgen noch zwei Injectionen, da aber keine Besserung eintritt, da vor Allem kein Sinken der Temperatur, sondern Temperatursteigerungen sich bemerkbar machen und da das Allgemeinbefinden unter der Behandlung stark leidet — das Körpergewicht ist seit Beginn der Tuberculinbehandlung um 1,5 kg gesunken — wird von einer weiteren Behandlung Abstand genommen.

Das Agglutinationsvermögen stieg nach den letzten Injectionen von 0 auf 20.

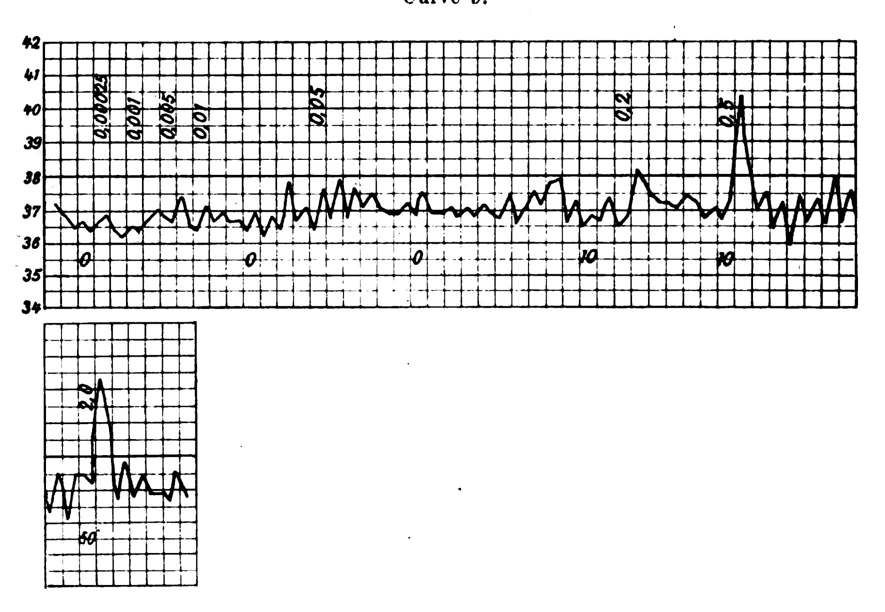
1) Die Curve ist irrthümlicher Weise nicht beigefügt.



Fall 9. Der 20jährige Patient wurde am 5. October 1904 aufgenommen. Erblich ist er nicht belastet. Im Jahre 1902 will er Influenza gehabt haben, im Juni 1904 Lungenentzündung. Er nahm hernach seine Arbeit wieder auf, litt aber seitdem viel an Husten und Auswurf. Am 2. August 1904 stellte sich Bluthusten ein. Patient ging in ein Krankenhaus, wo sich die Haemoptoe wiederholte. Am 3. October 1904 kommt er in die Charité.

Ueber der rechten Lunge hinten abgekürzter Schall bis zum Angulus scapulae, vorn Dämpfung bis zur III. Rippe. Links leichte Schallverkürzung in der Fossa supraclavicularis und supraspinata. Ueber der rechten Fossa supraspinata bronchiales Athmen mit klingendem Rasseln, über der übrigen gedämpften Partie ebenfalls Rasseln und z. Th. bronchiales Athmen. Ueber der linken Lungenspitze spärliche Ronchi. Im spärlichen Auswurf zahlreiche Tuberkelbacillen. Die Röntgendurchleuchtung zeigt einen deutlichen Schatten im rechten oberen Lungenfeld. Zwerchfell steht rechts höher als links und zeigt beiderseits beim Athmen nur geringe Excursionen.


Curve 9.



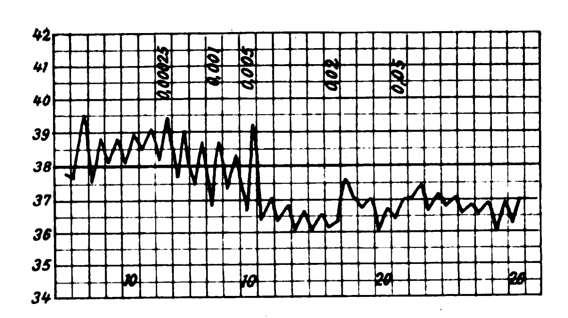
Am 9. October 1904 Beginn der Tuberculincur. Die ersten Injectionen werden gut vertragen. Erst nach der Injection von 0,5 mg tritt unter Erbrechen, heftigen Gliederschmerzen, einer starken Pulsbeschleunigung eine Temperatursteigerung auf 40,3° auf. In den nächsten Tagen tritt im Harn eine Spur Albumen auf, der Patient hustet bedeutend mehr und die Erscheinungen über den Lungen haben deutlich zugenommen. Erst allmählich bessert sich das Allgemeinbefinden, und als dann 10 Tage später wiederum eine Tuberculininjection gemacht wurde, trat unter solch bedrohlichen Erscheinungen eine so starke Reaction auf, dass von weiteren Injectionen abgesehen werden musste. Im Harn war wiederum Tage lang Eiweiss nachweisbar. Das Allgemeinbefinden hatte ausserordentlich gelitten, Gewichtsabnahme in den letzten drei Wochen 4 kg. Lungenbefund keine Andeutung einer Besserung, und auch zwischen den einzelnen Reactionen deutliche Fieberbewegungen, die vorher nicht bestanden.

Das Agglutinationsvermögen stieg nach der 5. Injection auf 10, um später noch bis 50 zu steigen.

Fall 10. Der 23jährige Patient will seit einigen Jahren bisweilen Husten und Auswurf haben. Im November 1903 stellte sich plötzlich ein Hustenanfall mit Blutauswurf ein. Der Bluthusten dauerte 8—9 Tage. Seitdem will er kein Fieber wieder gehabt haben. Am 12. Juli 1904 plötzlich wieder Haemoptoe, weshalb Patient in die Charité kommt.

Ueber der linken Lungenspitze findet sich eine geringe Schallverkürzung. Die linke Lungenspitze steht etwas tiefer als die rechte. Das Athemgeräusch ist vesiculär, doch etwas rauh und vereinzelte knackende Nebengeräusche hörbar. Der Auswurf ist z. Th. rein blutig, vereinzelte kleine eitrige Ballen, zahlreiche Tuberkelbacillen. Beginn der Tuberculincur am 18. Juli. Die ersten Injectionen werden gut vertragen, doch treten die Lungenerscheinungen nach der zweiten Einspritzung bedeutend deutlicher hervor. Ueber der linken Spitze hört man jetzt bronchiales Athmen und reich-

Curve 10.



liche feinblasige Rasselgeräusche. Auch rechts ist der Schall unter dem Schlüsselbein etwas kürzer und über dem rechten Mittellappen fühlt man deutliches pleuritisches Reiben. Nach der 3. Injection (0,005 mg) tritt grosse Mattigkeit und Schwere in allen Gliedern auf. Die Dämpfung unter dem rechten Schlüsselbein wird noch intensiver, man hört jetzt auch Bronchialathmen und die Röntgendurchleuchtung ergiebt einen eben wahrnehmbaren Schatten im Bereich des ganzen rechten Oberlappens. Die linke Spitze ist dunkel. Die Temperatur sinkt allmählich zur Norm, Blutungen treten nicht wieder auf. Es werden noch 2mal Tuberculininjectionen gemacht, worauf kein Temperaturanstieg folgt, auch in den folgenden Tagen normale Temperatur. Das Allgemeinbefinden bessert sich wieder. Der Auswurf nimmt ab, die Lungenerscheinungen gehen etwas zurück und Patient wird am 18. August entlassen und zur Aufnahme in eine Lungenheilanstalt empfohlen.

Der Agglutinationswerth war bei der Aufnahme 10 und stieg in der 3. Woche auf 30.

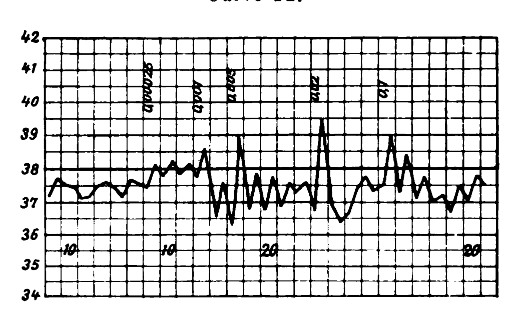
Fall 11. Der 40jährige Patient hat im vorigen Jahre eine Hodenerkrankung gehabt. Der Hoden wurde entfernt, seitdem besteht Verdacht auf eine aufsteigende Genitaltuberculose. Seit April 1904 hustet Patient. Aufnahme am 10. Mai 1904. Ueber der Fossa supraclav. und supraspin. sin. etwas kürzerer Schall wie rechts. Das Athemgeräusch ist stellenweise etwas bronchial, vereinzelte trockene und feuchte Rasselgeräusche sind hörbar. Ueber dem rechten Oberlappen vereinzelte knackende Geräusche.

Nach 8wöchiger Beobachtung am 18. Juli 1904 Beginn der Tuberculincur. Die ersten beiden Injectionen werden gut vertragen, der dritten folgte eine deutliche Fiebersteigerung mit erheblicher Störung des Allgemeinbefindens. Auf die nächste Einspritzung folgt eine noch stärkere Reaction, die wiederum mehrere Tage anhält. Es wird noch eine fünfte Einspritzung gemacht. Es folgt aber weder eine Besserung des Zustandes noch ein Abfallen der subfebrilen Temperatur. Lungenbefund durchaus

derselbe wie vorher. Allgemeinbefinden deutlich verschlechtert. Körpergewicht, das sich seit 8 Wochen auf gleicher Höhe gehalten hatte, ist in den 14 Tagen der Tuberculincur um 4 kg gesunken.

Der Agglutinationswerth betrug vor der Behandlung 10 und stieg auf 20.

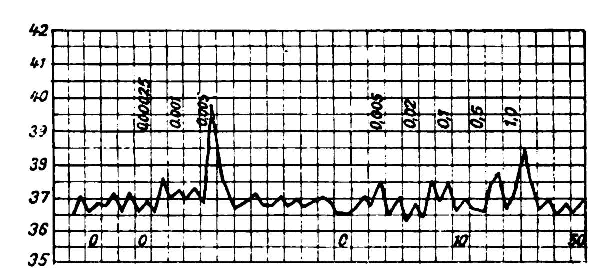




Fall 12. Der 20jährige Patient leidet seit September 1903 an Husten und Auswurf. Derselbe soll öfters blutig gewesen sein. Am 26. Januar 1904 suchte er die Charité auf.

Die linke Lungenspitze steht etwas tiefer als die rechte. Der Schall ist über dem Schlüsselbein und in der rechten Supraspinata gedämpft. Athemgeräusch vesiculär, aber saccadirt und Exspirium verlängert. Kein Rasseln. In den nächsten Monaten gehen die Erscheinungen über der linken Spitze spontan zurück. Die Dämpfung hellt sich auf und Rasseln wurde nicht hörbar. Dagegen trat über dem untersten Theil des rechten Unterlappens eine handbreite Dämpfung auf mit feuchtem Rasseln. Die katarrhalischen Symptome gehen bald zurück, und Patient wird im April wesentlich gebessert entlassen. Indessen will er sich bald darauf wieder erkältet haben, sodass er am 5. Mai wieder die Charité aufsuchen musste. Es entwickelt sich eine Pleuritis exsudativa dextra. Dieselbe geht in den nächsten Wochen zurück, und von Ende Juni an ist Patient wieder dauernd fieberfrei.

Curve 12.

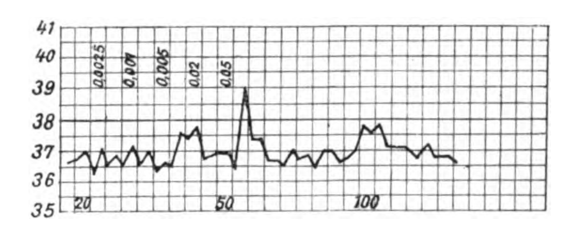


Beginn der Tuberculincur am 11. Juli 1904. Der dritten Injection folgt eine hohe Temperatur. Heftige Allgemeinerscheinungen fehlen. Verlauf auch später fieberfrei. Nach 12 Tagen Wiederholung derselben Injection ohne nachfolgende Reaction. Auch die folgenden Einspritzungen werden gut vertragen, die Störungen des Allgemeinbefindens dauern jedesmal nur kurze Zeit, nur die Esslust nimmt etwas ab. Irgend eine auffallende Besserung der Lungenerkrankung ist aber auch hier nicht bemerkbar.

Der Agglutinationswerth war zunächst während der ganzen Beobachtungszeit gleich 0, erst nach den Tuberculininjectionen trat ein Werth von 10, später von 50 auf.

Fall 13. Der 43jährige Patient ist seit 1893 lungenkrank. Er wurde damals mehrere Wochen lang mit Tuberculin behandelt. Während dieser Cur konnte er seiner Arbeit nachgehen. Im Jahre 1895 verschlimmerte sich sein Zustand, er ging in eine Heilstätte. Jetzt wechselten Besserungen und Verschlimmerungen öfters ab. Patient suchte in den nächsten Jahren noch mehrere Krankenhäuser und Heilstätten auf, er wurde stets wieder arbeitsfähig. Seit November 1904 wiederum Verschlimmerung, deshalb kommt er am 4. Januar 1905 in die Charité.

Curve 13.

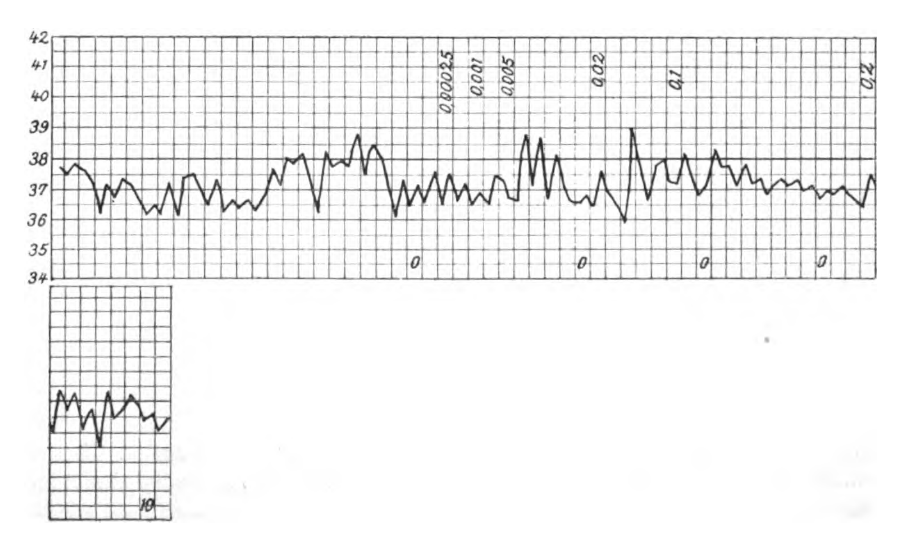


Ueber beiden Lungenspitzen besteht Dämpfung. Das Athemgeräusch ist vesiculär, aber sehr rauh und besonders links von einigen Nebengeräuschen begleitet. In dem spärlichen Auswurf Tuberkelbacillen. Beginn der Tuberculinbehandlung am 6. Januar 1905. Nach der zweiten Injection werden die Lungenerscheinungen auffallend deutlicher, besonders sind die katarrhalischen Symptome viel ausgesprochener. Der fünften Einspritzung folgt eine starke Temperaturerhöhung. Allgemeinbefinden mehrere Tage lang verschlechtert. Da auch in den nächsten beiden Wochen die Verschlechterung des Lungenbefundes nicht zurückgeht, wird von einer weiteren Tuberculinbehandlung Abstand genommen.

Das Agglutinationsvermögen war bei der Aufnahme 10 und stieg schon durch diese geringen Tuberculindosen auf 100.

Fall 14. Die 24jährige Patientin ist seit 2 Jahren krank und kommt am 9. August 1904 mit einer nachweisbaren Erkrankung beider Lungen in die Charité. Unregelmässiges Fieber. Beginn der Tuberculincur nach mehrwöchiger Beobachtung.

Curve 14.

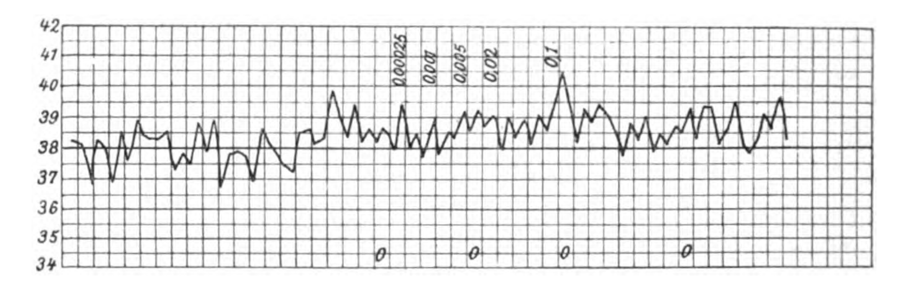


Den ersten beiden Injectionen folgen nur örtliche Beschwerden, der dritten aber auch erhebliche Temperatursteigerung von mehrtägiger Dauer, und auch die nächsten Injectionen üben keinen Temperatur erniedrigenden Einfluss aus. Der Zustand verschlimmert sich während der Behandlung.

Erst nach Einspritzung von 0,2 mg tritt ein geringer Agglutinationswerth auf.

Fall 15. Patientin will erst seit mehreren Wochen im Anschluss an ein Wochenbett lungenkrank sein. Sie bietet bei ihrer Aufnahme am 13. August das Bild der Phthisis progressa dar. Temperatur übersteigt am Abend sehr oft 38°. Nach 24tägiger

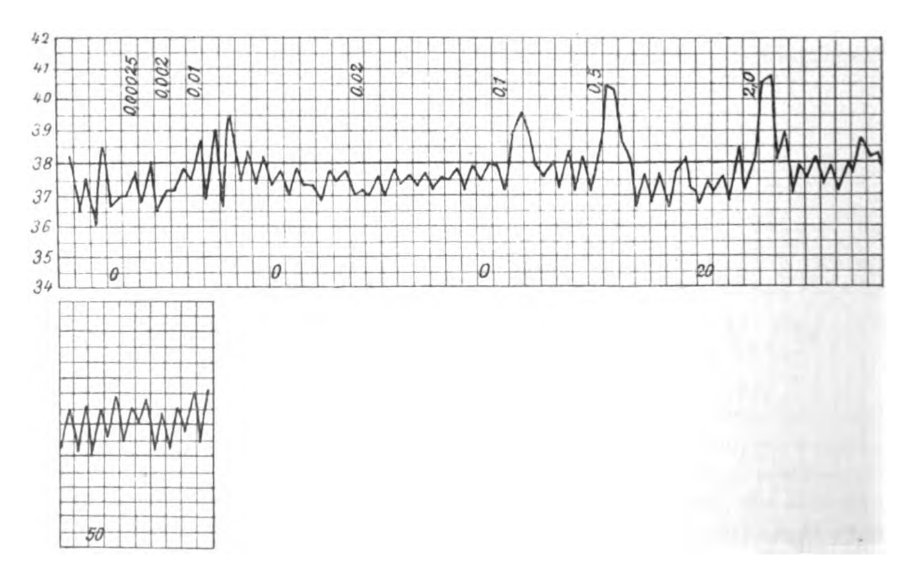
Curve 15.



Beobachtung steigt die Temperatur über 39 und bleibt auch des Morgens über 38°. Die jetzt eingeleitete Tuberculintherapie vermag in keiner Weise die Temperaturcurve herabzudrücken und den letalen Verlauf der Erkrankung aufzuhalten. Agglutinationswerthe traten nicht auf.

Fall 16. Der 21jährige Patient kommt mit einer Erkrankung der ganzen linken Lunge und einer Affection in der rechten Spitze am 13. October 1904 in die Charité. Im linken Oberlappen grosse Caverne. Schon der ersten Einspritzung folgt mehr-

Curve 16.



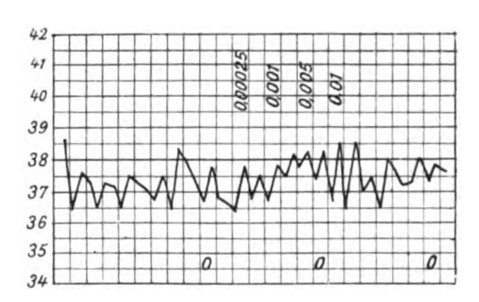
tägiges Fieber, auch höhere Dosen drücken die Temperatur nicht herunter. Es tritt mehrfach Haemoptoe ein, und das Fieber nimmt unter der Tuberculinbehandlung schliesslich hectischen Typus an.

Agglutinationswerth steigt zunächst auf 20, schliesslich auf 50.

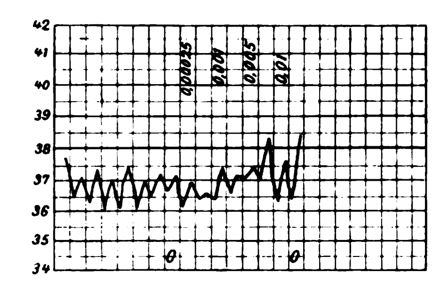
Fall 17, 18, 19. 3 Fälle von Phthisis progressa. Schon geringe Tuberculindosen rufen grosse Störungen des Allgemeinbefindens hervor. Die Temperatur wird in keinem Falle günstig beeinflusst. Die Lungenerscheinungen lassen keine Veränderungen erkennen.

Agglutinationswerthe treten nach diesen geringen Dosen nicht auf.

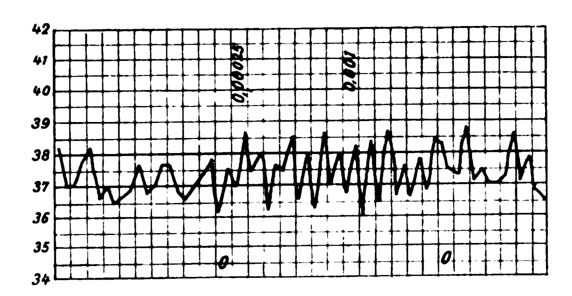
Curve 17.



Curve 18.



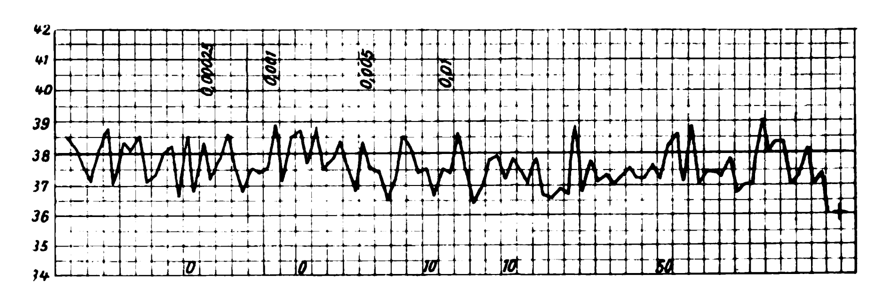
Curve 19.



Fall 20. Die 23jährige Patientin ist seit etwa 2 Jahren lungenkrank. Lungenerkrankung weit vorgeschritten. Allgemeinzustand leidlich. Dauerndes Fieber. Die Tuberculinbehandlung vermag die Temperatur nicht herabzudrücken. Lungenbefund bleibt unverändert, aber das Allgemeinbefinden leidet durch die Behandlung nicht unerheblich. Exitus letalis erfolgt nach einigen Wochen.

Trotz der geringen Tuberculindosen tritt sehr bald ein Agglutinationsvermögen auf, das noch kurz vor dem Tode auf 50 steigt.

Curve 20.



Bevor ich auf die Beurtheilung des in den einzelnen Krankengeschichten wiedergegebenen Decursus morbi eingehe, scheint es mir nothwendig zu sein, kurz darauf hinzudeuten, wie eine Heilung der Lungentuberculose nach unseren anatomischen Vorstellungen zu Stande kommen kann, wie die gewöhnlichen Erscheinungen im Verlaufe der Lungentuberculose zu erklären sind, und welche Wirkungen von dem Tuberculin als Heilmittel erwartet werden müssten. Wenn es auch zur Zeit der ersten Koch'schen Veröffentlichung begreiflicher Weise noch an den erforderlichen histologischen Untersuchungen fehlen durfte, so ist es doch sehr bedauerlich, dass auch heute noch in den Berichten über die Heilung der Lungentuberculose so allgemeine Redewendungen gebraucht werden, die eine anatomische Vorstellung und ein objectives Urtheil über den berichteten Erfolg unmöglich machen. Körpergewicht, Nachtschweisse, Dämpfungen, Rasselgeräusche und Menge des Sputums sind auch ohne Tuberculinbehandlung beim Phthisiker einem ausserordentlichen Wechsel unterworfen. Die Tuberculinanwendung soll aber eine ätiologische Behandlungsmethode sein, und daher muss man sich doch irgend eine Vorstellung bilden, was denn aus dem Tuberkelbacillus und aus den tuberculösen Processen unter dieser Behandlung wird.

Die heilende Wirkung des Tuberculins hat man zunächst ganz allgemein auf das tuberculöse Gewebe bezogen. Mit diesem Namen sind aber allerhand verschiedenartige Dinge bezeichnet worden, die weit über den Begriff des tuberculösen Gewebes hinausgehen, und gerade die klinischen Erscheinungen beziehen sich bekanntlich weder allein auf tuberculöse Veränderungen noch auf ein Gewebe überhaupt. Es wäre also wünschenswerth, wenn in den Berichten über Heilungen der Lungentuberculose angedeutet würde, wie diese Heilung zu Stande gekommen ist, und was aus den Tuberkeln geworden ist. Nur anatomische Betrachtungen können uns eine sichere Vorstellung geben über die Heilung eines anatomisch veränderten Organs, und diese anatomische Methode ist, wie mir scheint, auch der einzige Weg, auf dem die nothwendige Sicherheit in der Beurtheilung der Tuberculinwirkung gewonnen werden kann.

In kritischer Weise hat bereits Virchow[1]) am 11. Februar 1891 die Vorgänge besprochen, welche sich auf die Veränderungen des Tuberkels und auf die Heilung der Lungentuberculose beziehen. Diese anatomischen Untersuchungen bilden die

1) Ueber Tuberkelheilung. Berliner med. Gesellschaft. 11. 2. 91.

Grundlagen für die Beurtheilung der Erscheinungen im Verlaufe der Lungentuberculose. Mag es unter der Behandlung zu einem Stillstand oder zu einer Heilung kommen, immer liegen die nach der Tuberculininjection auftretenden Processe innerhalb des Rahmens der bisher bekannten Processe, und dies sind nach Virchow im wesentlichen Formen des Entzündungsprocesses und der Mortification.

Als eine weitere Nothwendigkeit hebt Virchow hervor, dass der Begriff des tuberculösen Gewebes etwas präciser gefasst wird, und dass das Gewebe, welches den Tuberkel zusammensetzt, unterschieden werden muss von dem entzündlichen Gewebe, welches neben dem Tuberkel oder vielleicht schon vor ihm neu entstanden ist, und dass vor allem neben diesen Geweben noch die rein exsudativen Processe berücksichtigt werden müssen. Denn nicht das tuberculöse Gewebe im engeren Sinne ist der Angriffspunkt des Tuberculins, sondern gerade das entzündete Nachbargewebe wird von dem Mittel beeinflusst, und es ist die Vorstellung durchaus berechtigt, dass dieses Gewebe absterben kann, sodass die eingeschlossenen Tuberkeln dadurch frei und aus dem Körper ausgestossen werden können. Aber es darf auch nicht vergessen werden, dass durch solche Einwirkungen eine wesentliche Zunahme der Verdichtungserscheinungen erzielt wird, welche sicherlich eine Gefahr für den Kranken werden kann.

Hieraus erklärt sich auch ohne Weiteres die Zunahme der physikalisch nachweisbaren Symptome nach der Tuberculineinspritzung. Dämpfungen über den erkrankten Lungenpartien werden deutlicher und statt des rauhen Vesiculärathmens kann in Folge der stattgefundenen Infiltration deutliches Bronchialathmen auftreten. Ebenso natürlich erscheint es auch, wenn in den nächsten Tagen diese Erscheinungen sich wieder zurückbilden, und gerade diese Rückbildung der künstlich erzeugten Verdichtungen macht die Beurtheilung dieser in der erkrankten Lunge sich abspielenden Processe sehr schwierig, ja manchmal selbst unmöglich. Aufhellungen einer gedämpften Stelle, Verschwinden des Bronchialathmens und auffallende Aenderungen des Sputums gehören zu den natürlichsten Erscheinungen im Verlaufe der Tuberculinbehandlung. Die wichtigste Aufgabe des Arztes liegt aber in der kritischen Beurtheilung und in der richtigen Verwerthung dieser Symptome. Sie dürfen nicht ohne Weiteres auf eine Heilung der Tuberculose bezogen werden. Liegen genaue Untersuchungsprotokolle vor, so wird ja ein Vergleich des physikalischen Befundes nach Ablauf der Tuberculinreaction mit dem Zustande vor der Einspritzung ein Urtheil ermöglichen. aber frei von Fehlern ist diese Methode nicht, und erst die weitere Beobachtung wird hier Entscheidungen bringen. Dazu kommt nun noch ein anderer wichtigerer Punkt.

Die Symptome, welche über der erkrankten Lunge eines Phthisikers wahrgenommen werden, beziehen sich auf die verschiedenartigsten Dinge. Auch in dem denkbar einfachsten Fall einer klinisch eben nachweisbaren Erkrankung einer Lungenspitze wird das rauhe Athmen oder die spärlichen Nebengeräusche durchaus nicht immer auf die tuberculösen Processe selbst und ausschliesslich bezogen werden können. Nicht die Tuberkel des Lungengewebes, sondern vor Allem auch die entzündlichen Veränderungen in der Umgebung des Tuberkels bedingen diese Erscheinungen. Dieses Nachbargewebe des Tuberkels kann durch das Tuberculin verändert werden, es bildet sich eine Hyperämie und eine zunehmende kleinzellige Infiltration unter dem Einfluss des Mittels aus,

und diese Veränderungen können wieder verschwinden. Von einer directen Einwirkung auf den Tuberkel selbst, von einem Verschwinden der Tuberkel wissen wir aber nur sehr wenig. Noch schwieriger wird die Trennung der begleitenden Entzündungen von der eigentlichen Tuberculose in deutlich nachweisbaren Krankheitsherden.

Atelektasen und katarrhalisch-pneumonische Entzündungen sind die gewöhnlichen Begleiter des tuberculösen Processes und gerade im Bereiche dieser Hepatisationen kommt es ganz gewöhnlich zur regressiven Metamorphose des Alveoleninhaltes, also zur Rückbildung und demgemäss zur Aufhellung des Lungenschalles. Ebenso führt die Lungenschrumpfung zu deutlichen Aenderungen des physikalischen Befundes, auch diese Veränderungen betreffen aber nicht eigentlich das tuberculöse Gewebe, sondern die begleitenden entzündlichen Processe.

Alle diese Veränderungen dürfen also nicht ohne Weiteres auf eine Heilung der Tuberculose bezogen werden, es sind Erscheinungen, die sich auch sonst ganz regelmässig im Verlaufe der Phthise zeigen, ohne dass der tuberculöse Process ausheilt oder auf seinen ursprünglichen Herd beschränkt bleibt. Ueber die Heilung des Tuberkels und der tuberculösen Processe ist trotz des Rückganges des physikalischen Befundes noch nichts gesagt. Immerhin ist es aber von grosser Wichtigkeit, wenn derartige Erscheinungen im Verlaufe der Behandlung eintreten.

Ganz andere Veränderungen werden aber erwartet werden müssen, wenn eine Heilung auftreten soll an Stellen, welche der Verkäsung anheimgefallen sind. Hier ist nicht so einfach eine Resorption möglich, sondern nur eine Einkapselung oder eine Einschmelzung. Aber weder durch die indurativen Processe noch durch die Erweichung und Abstossung der erweichten Massen wird brauchbares Lungengewebe geschaffen. An solchen Stellen kommt in der erkrankten Lunge also keine wesentliche Heilung zu Stande, sondern es entsteht im günstigsten Falle ein dauernder Defekt.

Für die klinische Betrachtung der Lungentuberculose und für eine richtige Beurtheilung der im Verlaufe der Krankheit auftretenden Veränderungen bieten solche Betrachtungen eine passende Grundlage. Ich habe sie deswegen den klinischen Mittheilungen vorausgeschickt und kann mich jetzt über das Gesammtresultat der Tuberculin-Therapie und über die Deutung der im Verlaufe dieser Behandlung hervorgetretenen Erscheinungen desto kürzer fassen.

Eine Besserung des Allgemeinbefindens und eine Tendenz zur Heilung machte sich nach unseren Beobachtungen im Allgemeinen nicht bemerkbar, und in dieser Hinsicht stehen unsere Resultate im Gegensatz zu den Mittheilungen Robert Koch's. Allerdings konnten auch wir zeitweise eine recht erhebliche Aenderung im Befinden der Kranken feststellen, in der Regel aber nur in der Art, dass unter der Behandlung zunächst eine Verschlimmerung eintrat, die dann in der Folgezeit wieder einem besseren Zustande Platz machte. Nicht anders war es mit dem Körpergewicht, der Menge des Sputums und dem physikalischen Befunde. Auf höhere Dosen reagirten fast alle Patienten mit so heftigem Fieber und so starken Störungen des Allgemeinbefindens, dass sie oft 24 Stunden lang jede

Nahrungsaufnahme verweigerten und noch mehrere Tage lang unter der Einwirkung dieser Reaction blieben. Ein Körpergewichtsverlust von 1—2 kg während einer Reaction wurde mehrfach beobachtet, und manchmal vergingen 8—14 Tage, bis dieser Verlust wieder nachgeholt war. Von einer Besserung des Ernährungszustandes kann daher nicht die Rede sein. Die Symptome von Seiten der Lungen entsprachen ganz den bekannten Erfahrungen mit dem alten Tuberculin. Die Erscheinungen nahmen im Allgemeinen deutlich zu, Schalldifferenzen wurden deutlicher und auch auf dem Röntgenschirm kamen derartige Veränderungen im Luftgehalt der erkrankten Partien manchmal zum Ausdruck. Der Auswurf wurde fast immer reichlicher und war manchmal mit Blut durchsetzt, auch bei solchen Patienten, die früher noch keine Lungenblutungen gehabt hatten. Nach wenigen Tagen hellten sich die gedämpften Stellen dann meist wieder auf, die bronchitischen Erscheinungen wurden spärlicher, der Auswurf geringer und der alte Zustand stellte sich wieder ein. Nun ist allerdings von Koch von vornherein betont worden, dass zur vollständigen Durchführung einer Tuberculinbehandlung lange Zeit, event. ein halbes Jahr erforderlich ist. Nur bei wenigen konnte dies durchgeführt werden, aber auch bei diesen, nebenbei den günstigsten Fällen, konnte kein anderer Erfolg erzielt werden, als wie er auch ohne Tuberculin erwartet werden durfte. Insbesondere konnte von einem günstigen Einfluss des Mittels auf den Fieberverlauf nichts bemerkt werden. In den beigegebenen Curven tritt manchmal allerdings ein Temperaturabfall nach der Tuberculininjection hervor, aber die Betrachtung der ganzen Curve lehrt sofort, dass dies vermuthlich nur eine Erscheinung des unregelmässigen Fieberverlaufes ist. In manchen Fällen machten sich sogar nach dem Tuberculin deutlichere Fiebersteigerungen geltend, die auch durch erneute Einspritzungen sich nicht beeinflussen liessen. Da nun nach unseren Beobachtungen jede günstige Wirkung auf den Fieberverlauf fehlte, bei vorgeschrittenen Fällen aber schon durch geringe Dosen schwere Störungen des Allgemeinbefindens hervorgerufen wurden, so musste sehr bald von jeder Tuberculinbehandlung der Phthisis progressiva Abstand genommen werden. Aber auch bei einer ganzen Reihe von Leichtkranken musste die Behandlung unterbrochen werden, weil sich wider Erwarten Zufälle einstellten, die einer weiteren Tuberculinanwendung Einhalt geboten. Es waren das ausgesprochene Tuberculinschäden.

Schon die alten Erfahrungen über die Wirkung des Tuberculins zeigen auf's deutlichste, dass es ein Mittel ist, welches den tuberculösen Organismus aufs empfindlichste schädigen kann. Es ist nur die Frage, ob diese schädigende Wirkung erst bei einer bestimmten Dosis eintritt, oder ob noch andere Factoren hier mitwirken. In dieser Beziehung haben unsere Beobachtungen nun ergeben, dass in vorgeschrittenen Fällen bereits die kleinsten Anfangsdosen (0,00025—0,0005 mg) erhebliche Beschwerden, wie Athemnot, Erbrechen und deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens verursachen können. In leichteren Fällen werden diese Mengen fast immer gut vertragen, aber auch hier treten bei höheren Dosen, die doch nach Koch's Theorie zur Heilung durchaus nothwendig

sind, schwere Gesundheitsstörungen auf, und zwar können sie ganz uncontrollirbar schon nach der Einspritzung von solchen Mengen auftreten, die von anderen Kranken mit ähnlichem Lungenbefund gut vertragen wurden. Hierin liegt die grosse Gefahr der Tuberculinanwendung und auf diese Tuberculinschäden muss ich daher etwas näher eingehen.

Schon gleich nach den ersten Mittheilungen über Tuberculin wurden warnende Stimmen laut, die auf die Gefahr solcher in therapeutischer Absicht unternommenen Einspritzungen aufmerksam machten. Die hochgradige Hyperämie und die starke entzündliche Infiltration in der Umgebung und in der Nachbarschaft der tuberculös erkrankten Stellen machen es ja ohne Weiteres erklärlich, dass durch diese Reaction eventuell eine nicht unwesentliche Verkleinerung der Athemfläche herbeigeführt wird, und dass der Patient durch solche Vorgänge in schwere Gefahr versetzt werden kann. Es würden das also unter dem Einfluss der Reaction acut auftretende Schädigungen sein, die im allgemeinen indessen nur beobachtet werden, wenn grössere oder in Folge einer disseminirten Tuberculose viele kleine Krankheitsherde vorhanden sind. Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Wirkungen des Tuberculins — auch bei Anwendung kleiner Dosen — sich öfters wiederholen, wie es doch für einen therapeutischen Effect nothwendig sein soll. Die anatomisch nachgewiesenen Organ-Veränderungen bestehen in einer entzündlichen Hyperämie in der Umgebung der tuberculösen Herde. Es ist nun die Vorstellung durchaus berechtigt, dass durch solche Processe schliesslich ein Absterben dieses Herdes herbeigeführt werden kann, und dass dadurch, dass die Entzündung den Charakter einer dissecirenden und eliminirenden Eiterung annimmt, die eingeschlossenen Tuberkeln aus der Umgebung losgelöst und frei werden, sodass sie aus dem Körper entfernt, also ausgehustet werden können. Aber es darf auch nicht verschwiegen werden, dass dies mobil gemachte Material eine grosse Gefahr für den Organismus darstellen kann. Nicht allein auf dem Wege in die Aussenwelt können neue, bisher nicht erkrankte Stellen dadurch inficirt, sondern durch Aspiration können auch entfernter gelegene Gebiete gefährdet werden. Inwieweit nun derartige Schädigungen thatsächlich vorkommen, lässt sich nur schwer beurtheilen, eine solche drohende Gefahr steht und fällt aber mit dem therapeutisch nothwendigen Effect des Tuberculins. Aber noch andere Verhältnisse müssen hier berührt werden.

Schon von Virchow und seiner Schule ist die Frage aufgeworfen worden, ob das Tuberculin auf tuberculöses Gewebe oder nur auf das entzündliche Granulationsgewebe in der Umgebung der Tuberkeln wirke, und endlich, ob es auch auf andere begleitende Processe einen Einfluss ausübt. Spätere Beobachtungen haben es nun wahrscheinlich gemacht, dass auch Organe, welche nicht tuberculös erkrankt sind, schwer afficirt werden können. Es tritt, wie schon erwähnt, eine ganz erhebliche Leukocytose während der Reaction auf, und andererseits ist z. B. auch in der Niere und in der Leber, und zwar hauptsächlich in der Glisson'schen Kapsel, eine beträchtliche Rundzelleninfiltration beobachtet worden.

Ganz im Einklang mit diesen anatomischen Untersuchungen konnten auch am Krankenbett Erscheinungen beobachtet werden, die auf derartige anatomische Schädigungen auch ausserhalb der tuberculös erkrankten Stellen zurückgeführt werden mussten. Ich will hier zwei Beobachtungen herausgreifen. Im Fall 6 entstand nach einer Dosis von 1,0 mg eine ganz auffallend heftige Reaction. Der Patient war zeitweise etwas somnolent und auch am nächsten Morgen wich die hohe Temperatur nicht. Die Zählung der weissen Blutkörperchen ergab eine sehr erhebliche Leukocytose, eine Zunahme von 8000 auf 42000. Milz und insbesondere die Leber waren deutlich vergrössert und schon beim

vorsichtigen Betasten auffallend druckempfindlich. Der Patient war von heftigem Erbrechen gequält, und seine Haut zeigte eine deutliche icterische Färbung. Der spärliche Urin war hochgestellt, zeigte eine Spur Albumen und eine deutliche Gallenfarbstoff-Reaction. Erst in den nächsten Tagen änderte sich dieser bedrohliche Zustand, und wenn auch vielleicht kein dauernder Schaden entstanden ist, so sind doch derartige Wirkungen sicherlich nicht unbedenklich. Die zweite Beobachtung betrifft den Fall 1. Der Kranke hatte von Beginn der Behandlung an immer sehr starke örtliche Reactionen gehabt, die Temperatur stieg fast immer über 40° und das Allgemeinbefinden blieb gewöhnlich mehrere Tage lang gestört. Nach mehrwöchentlicher Behandlung trat bei dem Patienten auf eine Injection von 5,0 mg plötzlich eine acute hämorrhagische Nephritis auf. Der Urin war trübe, spärlich, von hohem specifischem Gewicht und zeigte im Sediment zahlreiche rothe und weisse Blutkörperchen, hyaline, Epithel und Blutkörperchen-Cylinder. Zwei Monate hat der Kranke unter dieser Nierenentzündung gelitten, und auch in den nächsten Monaten war der Harn noch nicht frei von Eiweiss und wurde vor Allem sofort wieder trübe und blutig, sobald der Patient nicht absolute Ruhe innehielt. Eine eigenthümliche Erscheinung will ich zum Schluss noch erwähnen, der den Fall 2 betrifft. Der Patient hatte ausser seiner Lungentuberculose keine nachweisbare tuberculöse Erkrankung, insbesondere waren Kehlkopf und Rachen völlig frei. Während der Tuberculin - Behandlung bemerkte der Patient nun, dass am Zungengrunde eine kleine Geschwulst entstand, die bald die Grösse einer kleinen Haselnuss annahm. Die nähere Untersuchung ergab, dass diese Geschwulst ziemlich in der Mittellinie gegenüber dem Zäpfchen sass, und dass auch in der Nachbarschaft noch einige kleinere Knoten entstanden waren. Diese Neubildungen fühlten sich ziemlich derbe an und waren nicht ganz scharf abgegrenzt von der Umgebung, und ihr Wachsthum schritt in einigen Tagen so rasch voran, dass die Nahrungsaufnahme dem Patienten Beschwerden machte. An der Oberfläche begannen Ulcerationen sichtbar zu werden, und unter erheblicher Temperatursteigerung schwollen auch die Halsdrüsen an. Die Geschwulst wurde dem Kranken schliesslich so lästig, dass sie ihm operativ entfernt werden musste. Die mikroskopische Untersuchung dieser Neubildung zeigte eine starke Rundzelleninfiltration, wie sie auch in anderen Organen an circumspripten Stellen, aber auch in diffuser Ausbreitung wahrgenommen wird. Riesenzellen oder Tuberkelbacillen waren nirgends nachzuweisen. Die Verimpfung des Materials ergab aber eine ausgedehnte Tuberculose der Versuchsthiere. Es musste also doch wohl ein tuberculöser Herd vorhanden gewesen sein, in dessen Umgebung unter der Tuberculin-Wirkung diese Neubildungen entstanden waren.

Wenn ich jetzt das Resultat der Tuberculin-Behandlung zusammenfasse, so ist eine auffallende günstige Wendung zum Besseren in keinem einzigen Falle hervorgetreten. Zwei Fälle zeigten allerdings zur Zeit unserer Beobachtung eine gewisse Tendenz zum Stillstand des Krankheitsprocesses, doch war diese günstige Wendung im Fall 2 bereits 4 Wochen vor Beginn der Tuberculin-Behandlung deutlich hervorgetreten und im Fall 10 trat die anscheinende Besserung ebenfalls zu einer Zeit

auf, wo von einem Einfluss des Tuberculins noch keine Rede sein konnte. Der Patient hatte im Anschluss an eine Hämoptoe gefiebert, und als in diesem Zustand die Behandlung einsetzte, ging das Fieber bald zurück, wie man es auch sonst bei derartigen Zuständen oft beobachtet. Zeitweise Besserungen wurden aber auch in anderen Fällen oft beobachtet, doch folgten diesen günstigen Zeiten meist wieder schlechtere Perioden, in anderen Fällen zeigte der Decursus morbi überhaupt niemals irgend eine Tendenz zur Heilung, die Kranken verfielen trotz der Behandlung unaufhaltsam dem Schicksal der Phthisis progressiva. Bei einer ganzen Reihe von Patienten endlich traten mehr oder weniger bedrohliche Schädigungen unter den Tuberculin-Injectionen auf, sodass eine weitere Anwendung des Mittels nicht geboten erschien.

Aus all diesen Versuchen geht daher hervor, dass das Tuberculin eine ganz eigenartige Wirkung auf den tuberculösen Organismus ausübt, dass ihm aber eine specifische heilende Wirkung nicht zugesprochen werden kann. Manche Eigenthümlichkeiten der Tuberculose werden im Laboratorium durch Versuche mit Tuberculin gewiss noch unserer Kenntniss näher gebracht werden. Die therapeutische Anwendung des Tuberculins am Krankenbett muss aber auch in der neuen Gestalt abgelehnt werden. Die von Robert Koch auf Grund seiner klinischen Beobachtungen gewonnene Annahme von einer sichtlichen Besserung der Lungentuberculose unter der Tuberculin-Anwendung hat sicherlich keine allgemeine Gültigkeit. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass auf diesem Wege überhaupt nichts zu erreichen ist, unsere Misserfolge und unsere Beobachtungen über schwere Tuberculin-Schäden machen es uns nur zur Pflicht, von jeder therapeutischen Anwendung der Bacillenemulsion nach den neuesten Koch'schen Vorschriften abzusehen. Gewiss aber muss es wünschenswerth sein, die eigenartige Wirkung des Tuberculins im Laboratorium experimentell weiter zu verfolgen.

Von all den Erscheinungen nun, die im Verlaufe der Tuberculin-Behandlung dem unbefangenen Beobachter entgegentreten, will ich hier nur eine einzige herausheben und einer genaueren Prüfung unterziehen. Es ist dies die Beziehung des Agglutinationsvermögens zur Immunität, bezw. zu den Heilungsvorgängen der Tuberculose. Robert Koch wurde ja in seinen Bestrebungen, die menschliche Tuberculose durch Behandlung mit Tuberculin zu heilen, von der Idee geleitet, dass die Agglutininbildung als einer der Factoren zu betrachten sei, wodurch eine Immunisirung und eine Heilung der Tuberculose zu Stande gebracht wird. Auf dieser Theorie und auf der practischen Verwerthung des Agglutinationsverfahrens beruht der ganze Heilungsplan der Neu-Tuberculin-Behandlung. Ich will daher zunächst einmal kurz zusammenfassen, welchen Einfluss die Tuberculin-Behandlung auf das Agglutinationsvermögen der betreffenden Patienten ausgeübt hat.

Hier ist nun hervorzuheben, dass in fast allen Fällen die längere Zeit oder mit nicht allzu geringen Dosen behandelt worden sind, wirklich eine wesentliche Steigerung des Agglutinationsvermögens aufgetreten ist. Auf die kleinsten Anfangsdosen erfolgte in der Regel keine derartige Reaction, konnte aber ohne Bedenken eine Steigerung vorgenommen

werden, so traten auch Agglutinine im Blute auf und zwar im Allgemeinen desto mehr, je höhere Tuberculindosen injicirt wurden. Aus den Eintragungen in die Fiebercurven sind die Einzelheiten ohne Weiteres zu ersehen. Ganz gleichartig verlaufen die Agglutinationscurven allerdings nicht, z. B. trat in Fall 13 schon nach einer Dosis von 0,005 mg eine erhebliche Steigerung ein, während in anderen Fällen ein derartiger Anstieg der Curve sich erst viel später bemerkbar machte. Auch nach dem Aussetzen der Tuberculin-Behandlung traten insofern oft deutliche Unterschiede hervor, als bei einigen die Agglutinationswerthe bald nach der Einspritzung wieder abfielen, während sie sich bei anderen noch lange Zeit auf derselben Höhe hielten. Die Agglutinationscurve ist also auch bei der Tuberculose nicht allein von der Menge des injicirten Tuberculins abhängig, sondern wie bei anderen Infectionskrankheiten auch individuellen Factoren unterworfen.

Da nun, wie ich oben ausführlich auseinandergesetzt habe, eine heilende Wirkung durch die Tuberculin-Behandlung nirgends zu Tage getreten ist, so wird die Agglutinationsbildung hier auch nicht ohne Weiteres als ein heilender oder (im klinischen Sinne) immunisirender Factor betrachtet werden können. Jedenfalls scheint es geboten, zur Beurtheilung dieser Frage noch einige andere Beobachtungen und Untersuchungen heranzuziehen. Es ist nun schon von vielen Autoren, insbesondere auch von Koch, betont worden, dass sich ein deutlicher Unterschied im Agglutinationsvermögen zwischen Tuberculösen und Nichttuberculösen nicht wahrnehmen lässt. und im Besonderen hat sich die auffallende Erscheinung gezeigt, dass die Phthisiker dritten Grades, die doch am längsten und am intensivsten unter dem Einfluss des tuberculösen Infectes gestanden haben, durchaus nicht das höchste Agglutinationsvermögen aufweisen. Koch glaubt dies am einfachsten dadurch erklären zu können, dass dort, wo gar keine Besserung und gar keine Tendenz zur Heilung sich geltend macht, nach den modernen Anschauungen über Agglutination und Immunität auch keine Schutzstoffe und kein ausgesprochenes Agglutinationsvermögen auftreten kann. Er meint also, dass das Auftreten von Schutzstoffen in einer ursächlichen Beziehung steht zu den Heilungsvorgängen und zu der nachfolgenden Immunität.

Welche thatsächlichen Unterlagen lassen sich nun für diese Theorie anführen? Ich meine, dass in dieser Beziehung auf die Verhältnisse bei chronischen, vorgeschrittenen Phthisen nicht viel zu geben ist. Denn gerade während des chronischen Stadiums der Phthise spielen sich in den erkrankten Lungen fast regelmässig zahlreiche Processe ab, die zum Theil auch auf eine Heilung bezogen werden müssen. Heilungen allerdings nicht in dem Sinne, dass an Stelle des erkrankten Gewebes wieder lufthaltiges und athmungsfähiges Gewebe tritt, sondern diese heilenden Vorgänge bestehen im Wesentlichen in indurativen Processen, d. h. in einer Lungenschrumpfung. Es sind das also Heilungen, die dem Kranken insofern keinen absolut positiven Gewinn bringen, als sie mit dem Verlust der betreffenden Lungenpartien verbunden sind. Der tuberculöse Process macht aber wenigstens an solchen Stellen keinen Fortschritt, er kommt zum „Stillstand“ und heilt aus, und allein dies soll ja maass-

gebend sein für die Bildung der Schutzstoffe. Dem Kliniker ist es aber nicht möglich, durch physikalische Untersuchungsmethoden sich ein Urtheil zu bilden, ob zu einer gegebenen Zeit tuberculöse oder phthisische Processe im Gange sind; da aber nur die indurativen Processe der Phthise als Heilungsvorgänge zu betrachten sind, und nur diese mit einer Bildung von Schutzstoffen vergesellschaftet sein sollen, so ist es nicht möglich, die Beziehungen des Agglutinationsvermögens zum Krankheitsverlauf der Tuberculose allein nach klinischen Beobachtungen zu beurtheilen. Der einzige Anhaltspunkt könnte vielleicht durch Untersuchungen des Serums solcher Leute gewonnen worden, die nachweislich eine Lungentuberculose gehabt haben, aber spontan (ohne Tuberculin-Behandlung) „ausgeheilt" sind. Sechs derartige Fälle habe ich zu untersuchen Gelegenheit gehabt, bei keinem aber auch nur in der Serumverdünnung 1 : 10 eine Reaction erhalten. Allerdings kann auch hier der Einwand erhoben werden, dass die unter der Heilung der Krankheit entstandenen Agglutinine nicht dauernd vorhanden bleiben, sondern wie bei anderen Infektionskrankheiten wieder verschwinden. Eine Beobachtung will ich aber noch anführen, die für die Beurtheilung dieser Verhältnisse von einiger Bedeutung ist. Es betrifft dies einen jungen Menschen, der wegen einer acut aufgetretenen tuberculösen Lungenspitzenerkrankung in die Charité kam, und dessen Erkrankung im Laufe von 2 Monaten so weit zurückging, dass durch die üblichen physikalischen Untersuchungsmethoden überhaupt nichts mehr nachzuweisen war. Das Anfangs vorhandene, spärliche, Tuberkelbacillen führende Sputum war völlig geschwunden, und auch in den folgenden 6 Monaten ist weder Husten noch Auswurf aufgetreten. Die öfters wiederholte Untersuchung ergab auch in dieser Zeit nicht die leisesten Zeichen einer Lungentuberculose. Der Krankheitsprocess ist also unter unseren Augen „geheilt", d. h., wenn vielleicht auch noch ein kleiner tuberculöser Herd in der Lungenspitze verborgen sitzen mag, so haben sich hier doch immerhin ganz aussergewöhnlich deutliche Heilungsvorgänge bemerkbar gemacht. Dieser Patient ist nun während dieser Zeit regelmässig auf Agglutininbildung untersucht worden, aber zu keiner Zeit konnte eine Andeutung einer Reaction wahrgenommen werden. Aus all' diesen Beobachtungen und Erwägungen geht demnach hervor, dass die vermeintlichen Beziehungen zwischen Agglutinationsvermögen des Blutserums Phthisiker und den directen Heilungsbestrebungen vorwiegend theoretisch construirt sind, und dass diese Theorie durch Untersuchungen am kranken Menschen nicht die geringste Stütze erhält.

Dagegen stehen die Beobachtungen über die Agglutinationscurve des mit Tuberculin behandelten Phthisikers durchaus in Einklang mit dem Resultat meiner experimentellen Untersuchungen am Versuchsthier, und hiermit werden die Erscheinungen beim tuberculosekranken Menschen in ein ganz anderes Licht gerückt. Auch dem Phthisiker kann man in beliebiger Menge Agglutinine verschaffen, ohne dass — wenn man von den Tuberculinschäden absieht — etwas anderes geschieht, als was auch sonst im Verlaufe der Tuberculose sich ereignet. Unbekümmert um hohe Agglutininwerthe geht einerseits die Phthise ihren Gang, und

andererseits, in den Fällen, wo sie zum Stillstand kommt und gewissermassen ausheilt, geschieht dies ohne Agglutininbildung. Das Agglutinationsvermögen ist eben, wie im Thierversuch, allein abhängig von der Tuberculin-Aufnahme. Dabei mag noch bemerkt werden, dass die Tuberculin-Präparate wenigstens in dieser Hinsicht gleichwerthig sind, auch das Alt-Tuberculin erzeugt sowohl beim Menschen wie beim Versuchsthier in ganz ähnlicher Weise Agglutinationswerthe, wie das Neu-Tuberculin. Und umgekehrt giebt auch das Serum der mit Neu-Tuberculin behandelten Thiere mit dem Alt-Tuberculin in entsprechender Verdünnung die Agglutinin- oder besser eine Präcipitin-Reaction. Denn nichts weiter stellen doch diese Erscheinungen dar, als dass das Serum eines mit einer bestimmten Substanz vorbehandelten Thieres mit dieser Substanz einen Niederschlag bildet. Da diese Substanz aber ein Product der Tuberkelbacillen ist, einerlei ob es als Alt-Tuberculin, T. R., T. O. oder Bacillenemulsion aufgenommen wird, so wird die Reaction auch in jeder Variation mit all diesen Präparaten ausführbar sein.

Und schliesslich wird auch das Auftreten des Agglutinationsvermögens bei nicht mit Tuberculin behandelten Phthisikern verständlich. Die Erscheinung, dass Phthisiker dritten Grades nicht immer die stärksten Reactionen zeigen, bietet nur so lange etwas Auffallendes, als der Grad des Agglutinationsvermögens mit dem Auftreten von Schutzstoffen in ursächlichen Zusammenhang gebracht wird. Lässt man diese theoretisch construirte Anschauung fallen, und betrachtet man das Agglutinationsvermögen lediglich als die Reaction auf die Resorption von Tuberkelbacillen-Leibern — einerlei, ob diese von aussen als Tuberculin eingeführt oder auf natürlichem Wege durch den Krankheitsprocess in's Blut gelangen — so werden alle Erscheinungen ohne weiteres erklärlich. Geheilte Fälle werden in der Regel keine Reaction geben, weil nur geringe Quantitäten resorbirt wurden, und vorgeschrittene Fälle brauchen deswegen nicht die stärksten Reactionen zu geben, weil in der phthisischen Lunge nicht allein tuberculöse Processe sich abspielen, sondern auch entzündlichen, exsudativen und indurativen, d. h. schrumpfenden Vorgängen eine wesentliche Bedeutung zukommt. Die Agglutininbildung ist aber lediglich abhängig von den rein tuberculösen Processen, und diese können gewiss im letzten Stadium der Phthise manchmal vielmehr zurücktreten, als in früheren Perioden. Auch die Erscheinung wird hierdurch erklärlich, dass tuberculöse, unbehandelte Meerschweinchen manchmal im vorgeschrittenen Stadium ein Agglutinationsvermögen erhalten, was sie früher nicht besassen.

Das Tuberculin hat also weder auf die menschliche Lungentuberculose, noch auf die Impftuberculose der Meerschweinchen eine maassgebende heilende oder wirklich immunisirende Wirkung, und die unter der Tuberculinbehandlung auftretende Steigerung des Agglutinationsvermögens kann nach unseren Beobachtungen und experimentellen Erfahrungen nicht sowohl auf Heilungsvorgänge, als vielmehr auf die Resorption von Tuberkelbacillen-Leibern resp. von Tuberculinpräparaten bezogen werden. Durch

die Behandung mit Tuberculin können sicherlich acut auftretende Schäden entstehen, aber auch durch eine langsam und vorsichtig eingeleitete Tuberculincur wird nichts anderes erzeugt, als dass die Tuberculose noch complicirt wird durch eine Tuberculinvergiftung. Dieser Mischinfekt hat beim Versuchsthier eventuell einen ganz bedeutenden Einfluss auf das nach der Tuberculose-Infection auftretende Krankheitsbild, es ist aber durchaus nicht erwiesen, dass dadurch ein Stillstand oder gar eine wirkliche Heilung der Tuberculose erzielt wird. Die Theorie von der heilenden Wirkung des Tuberculins auf die menschliche Tuberculose wird daher durch Thierexperimente in keiner Weise gestützt. Die Bestrebungen aber, die unter der Anwendung des Tuberculins beim Versuchsthier erzielten Erfolge auch für den tuberculösen Menschen nutzbar zu machen, sind bisher völlig fruchtlos gewesen. Der durch die Tuberculinbehandlung erzielte Mischinfekt beeinflusst die Lungentuberculose des Menschen in Wirklichkeit nicht günstig. Die Lungentuberculose spielt sich eben im menschlichen Organismus in mehrfachem Betracht auf andere Weise ab, wie die durch Uebertragung des Infections-Erregers auf Versuchsthiere hervorgerufenen Krankheitsprocesse. In beiden Fällen persistiren aber die Tuberkelknötchen, ein durchschlagender günstiger Einfluss tritt beim Menschen überhaupt nicht in Erscheinung, und da sich nicht in allen Fällen Tuberculinschäden vermeiden lassen, muss die therapeutische Anwendung des Tuberculins am Krankenbett abgelehnt werden. Für die wissenschaftliche Forschung bedeutet das Tuberculin indessen nach wie vor einen unschätzbaren Gewinn, und es bleibt zu hoffen, dass noch manche Fragen der Tuberculose durch experimentelle Untersuchungen unserem Verständniss näher gerückt werden.

XXXV.

Aus dem Laboratorium der Kgl. dermatologischen Universitätsklinik in Kiel.

Ueber die Metall- und Jodionenkatalyse.

Ein Beitrag zur Erklärung der Silber-, Eisen-, Quecksilber- und Jodtherapie.

Von

Dr. med. **H. Schade,** prakt. Arzt in Kiel.

Seitdem ich vor reichlich zwei Jahren die Beobachtung mitgetheilt habe, dass das Quecksilber ähnlich dem Hämoglobin eine nicht geringe sauerstoffübertragende Kraft besitzt, hat sich inzwischen bei weiterer Verfolgung dieser Katalyse[1]) eine solche Fülle von Beobachtungen und wichtigen Ausblicken für die Erkenntniss der Metallotherapie ergeben, dass ich es für angezeigt halte, im Zusammenhang den jetzigen Stand dieser Frage darzustellen. Wenn ich aber auch jetzt noch nichts weniger denn eine abgeschlossene Bearbeitung zu bieten vermag, so wird dieser Mangel um deswillen entschuldbar sein, weil die hier versuchte Verwerthung der Metallkatalyse für die Medicin ein Novum darstellt und diese Arbeit somit der ersten Anbahnung eines neuen Weges vergleichbar ist.

Soviel auch in letzter Zeit über Metallotherapie, namentlich über Eisen und Quecksilber, gearbeitet wurde, so ist doch die auf dem Gebiete der technischen Chemie gemachte Entdeckung einer katalytischen Processbeschleunigung bei Verwendung des Quecksilbersulfats in der medicinischen Welt völlig unbeachtet geblieben. Die industrielle Chemie hat nämlich „ihren letzten grossen Triumph" (1), die Synthese des Indigos, nur feiern können auf Grund einer neuentdeckten Katalyse vermittelst Quecksilbers. Die Oxydation des Naphthalins durch Schwefelsäure, die bis dahin wegen der Schwierigkeit ihrer Reaction keine praktische Bedeutung für die künstliche Gewinnung des Indigos erlangen konnte, ist in Folge einer durch Zusatz von Quecksilber erreichten kata-

1) Wenn der Begriff „Katalyse" lange ein unklarer gewesen ist, so hat ihm Ostwald eine nunmehr allgemein anerkannte scharfe Definition dahin gegeben, dass er die Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorganges durch die Gegenwart eines fremden, nicht in den Endproducten der Reaction erscheinenden Stoffes bedeutet.

lytischen Beschleunigung derartig schnell und glatt durchführbar geworden, dass sie mit einem Schlage die frühere Gewinnungsmethode, bei welcher der Farbstoff aus den pflanzlichen Rohprodukten dargestellt wurde, bei Seite zu drängen vermocht hat.

Durch diese Entdeckung angeregt, habe ich den Versuch gemacht, experimentell zu prüfen, ob die hier vor sich gehende katalytische Oxydationsbeschleunigung, welche nach der chemischen Auffassung durch das sich bildende Quecksilbersulfat bewirkt wird, eine für die Mischung jener drei Substanzen specifische ist oder ob ihr eine allgemeinere Bedeutung zukommt. Vor allem lag es mir daran, zu prüfen, ob diese oder eine ähnliche Quecksilberkatalyse im menschlichen Körper möglich ist. Es legte mir nun eine Reihe von Beobachtungen, wie die Platinkatalyse im neuen Schwefelsäureprocess, sowie namentlich die von Bredig (2) an seinen colloidalen Metallen constatirten Vorgänge den Gedanken nahe, dass möglicherweise den Metallen an sich eine katalytische Kraft innewohne. Ich habe mir daher die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, ob sich unter Verhältnissen, wie sie ähnlich im Organismus vorliegen, am Quecksilber oder sonst einem Metall katalytische Wirkungen nachweisen lassen.

I. Physikalisch-chemischer Theil.

Zur Prüfung der hier aufgeworfenen Frage habe ich, ähnlich wie Bredig und Andere, eine aus der Physiologie mir bekannte Versuchsanordnung benutzt. Zum Nachweis der sauerstoffübertragenden Kraft des Hämoglobins wird nämlich eine milchige Guajakemulsion (d. h. Aqua dest. mit einigen Tropfen Guajaktinctur) mit altem und daher sauerstoffreichem Terpentinöl zusammengebracht. In dieser Mischung liefert der locker gebundene Sauerstoff des Terpentins noch nicht die blaue Oxydationsstufe des Guajakharzes, sondern es bedarf hierzu eines besonderen Vermittlers. Dass nun Hämoglobin diese Rolle, ohne selbst eine Zersetzung zu erleiden, übernimmt, gilt als Beweis für dessen sauerstoffübertragende Kraft.

Ich stellte daher für das Quecksilber in analoger Weise Versuche an. Wenn auch Anfangs stets mit negativem Erfolge, gelang es mir doch schliesslich, bei folgender Versuchsanordnung eine intensive Blaufärbung der Harzmilch und damit den Beweis für die eingetretene Oxydation zu erhalten:

Ein Reagensglas wird zu einem Drittel locker mit Watte gefüllt, die Watte mit Terpentinöl durchfeuchtet und eine geringe Menge gereinigten Quecksilbers zugegossen. Dieses wird intensiv geschüttelt, bis die Quecksilberkügelchen nur noch mit Mühe als solche sichtbar sind, dann die Watte herausgenommen und derartig geknetet und verrieben, dass die ganze Masse gleichmässig grauschwarz erscheint. Wird jetzt die Harzmilch der locker ins Reagensglas zurückgelegten, noch terpentinfeuchten Watte zugesetzt und etwas geschüttelt, so erfolgt allmählich eine ausgesprochene Bläuung der Flüssigkeitssäule.

Um die hier vorliegenden Verhältnisse möglichst klar zu übersehen, habe ich versucht, ev. noch Unwesentliches aus dem Experiment zu eli-

miniren und bin so nach Ausschaltung des Wassers zu den beiden folgenden Versuchsanordnungen gekommen:

Wird Quecksilber im Reagensglas mit Terpentin geschüttelt, bis es sich in zahllose kleinste Kügelchen aufgespalten hat und sodann wasserfreie Guajaktinctur zugesetzt, so tritt nach einigen Minuten deutliche Bläuung auf.

Am intensivsten wird aber die Sauerstoffübertragung, wenn die Verteilung des Quecksilbers direct auf der Haut des Fingers vorgenommen wird. Der Versuch gestaltet sich in folgender Weise: Quecksilber, welches durch Schütteln in Terpentinöl eine der grauen Salbe ähnliche Verreibungsfähigkeit erhalten hat, wird bis zur gleichmässigen Graufärbung auf der Fingerbeere verrieben und sodann noch terpentinfeucht mit Guajaktinctur betupft. Schon 1—2 Sekunden Einwirkungsdauer genügen, um die Bläuung herbeizuführen, wie sich am bequemsten durch einen Abklatsch von dem Finger auf Löschpapier zeigen lässt.

Das Ergebniss dieser Versuche beweist, dass eben dort, wo anerkanntermaassen ein Sauerstoffüberträger zum Eintritt der Oxydation erforderlich ist, auch das Quecksilber die Oxydirung bewirken kann, und zwar geschieht dies anscheinend ohne chemische Umsetzung des Metalls lediglich durch den Contact, mithin in einer Weise, die man mit dem Begriff der Katalyse zu bezeichnen pflegt. Weiter erstreckte sich meine Untersuchung auf die Frage, ob etwa noch andere Metalle ausser dem Quecksilber im Stande wären, in den oben angewandten Mischungen die Sauerstoffvermittlung zu übernehmen. Geprüft wurden folgende Stoffe: ausser Quecksilber Platin, Gold, Silber, Eisen, Mangan, Blei, Kupfer, Aluminium, Magnesium, und zwar habe ich die den obigen analogen Versuche zunächst mit Stoffen feinster Pulverisirung angestellt und bei allen genannten Metallen ausser Magnesium den Farbumschlag zum Blau beobachten können. Bei einigen unter ihnen, namentlich aber beim Kupfer, ist die Reaction so energisch, dass ein einfaches Stück eines dicken Drahtes hinreicht, um von seiner Oberfläche ausgehend in wenigen Minuten die Mischung von Guajaktinctur mit Terpentin intensiv zu bläuen.

Die Abweichung beim Magnesium besteht darin, dass sich in der wässerigen Doppelemulsion statt der Bläuung unter gleichzeitig eintretender Alkalescenz ein Farbumschlag zum Gelb einstellt. Da dieselbe Umfärbung der Harzmilch auch bei Zusatz von Kali- oder Natronlauge eintritt, ist diese Erscheinung wohl auf die Bildung von alkalischem Magnesiumhydroxyd zurückzuführen, was beim Magnesium in Folge seiner Affinität zum Sauerstoff in obigem Gemisch leicht erklärlich ist.

Da aber bei dem immerhin noch unklaren Chemismus des Guajakharzes die Blaufärbung nicht als absoluter Beweis für eine eingetretene Oxydation anerkannt zu werden braucht, habe ich nach analogen Versuchen ähnlicher, doch einwandsfreier Art gesucht und als geeignete, leicht oxydirbare Controllkörper das Guajakol und Naphthol (10 procent. wässerige Lösung) gefunden. Wird einer dieser beiden Stoffe mit Terpentinöl versetzt, so wird nur sehr langsam die durch den Farbumschlag zum Roth resp. Gelbgrün sich kundgebende Oxydation eingeleitet. Hingegen bewirkt der Zusatz der obigen Schwermetallpulver, ohne eine

directe chemische Reaction mit diesen Flüssigkeiten einzugehen, regelmässig eine deutliche Oxydationsbeschleunigung. Schliesslich habe ich auch noch statt des alten Terpentinöles Wasserstoffsuperoxyd benutzt, welches mit den genannten zu oxydierenden Substanzen an sich keine oder doch nur eine minimale Oxydirung bewirkt. Auch bei diesen letzteren Mischungen lässt sich durch den Zusatz der Metalle eine prompte Activirung erzielen, wobei jedoch hervorgehoben sei, dass nicht jedem einzelnen Metall eine in der Gradstärke specifisch katalytische Kraft zukommt, dass vielmehr bei Aufstellung einer Skala nach der Intensität der Wirkung die Reihenfolge der Metalle je nach der Wahl der Flüssigkeiten verschieden ist.

Diese von mir constatirten katalytischen Wirkungen der Metalle haben im letzten Jahr noch durch die Befunde von Sulc (3) eine Erweiterung erfahren, insofern als er die gleiche oxydationbeschleunigende Kraft an den Metallen Platin, Silber, Kupfer und Palladium gegenüber der Oxalsäure hat feststellen können. Da es somit als sicher zu betrachten ist, dass es sich hier um eine allen Schwermetallen gemeinsame katalytische Fähigkeit handelt, deren Inkrafttreten nicht an eine einzelne Reaction gebunden ist, musste es als lohnende Aufgabe erscheinen, das Wesen dieses Vorganges eingehender zu studiren.

Zunächst konnte man versucht sein, anzunehmen, dass die fragliche katalytische Kraft der Metalle eine Folge der Stoffverdichtung an der Oberfläche derselben wäre, welche sich den obigen Experimenten in Folge der durch die Pulverisirung erreichten ungewöhnlichen Oberflächenentfaltung bis zur leichten Nachweisbarkeit gesteigert hätte. Und in der That ist eine starke Zunahme der Sauerstoffanziehung bei dem benutzten Metallpulver in Folge Oberflächenwirkung vorhanden, wie die Beobachtung beweist, dass z. B. eine Probe von dem Eisenpulver sich beim Daranhalten eines einfachen Streichholzes entzündet und mit fortkriechendem Feuer verglimmt. Nicht recht im Einklang mit dieser Auffassung steht jedoch die Thatsache, dass die Oxydationsbeschleunigung vom Platinschwamm, welchem die grösste Sauerstoffverdichtung an seiner Oberfläche eigen ist, in keineswegs energischerer Weise als z. B. vom Kupfer bewirkt wird. Ferner aber wird es bei dieser Erklärung nicht verständlich, weshalb parallel mit der Sauerstoffattraktion auch die Abgabefähigkeit für diesen Stoff sich steigern sollte. Doch vollends unmöglich wird diese Anschauung gegenüber der folgenden Beobachtung: Die gleichzeitige Wirkung zweier verschiedener Metallpulver, z. B. Eisen und Quecksilber oder Blei und Silber, ergeben bei Verwendung der Guajakmilch und des Terpentins eine unverhältnissmässig viel grössere Beschleunigung als der Summirung ihrer Einzelwirkungen entspricht. Denn obwohl bei den Pulvermischungen die Gesammtmenge nicht einmal die Hälfte der in die Controllgläser hineingebrachten ungemischten Metalle betrug, ging doch die Blaufärbung in den mit Mischung versehenen Gläsern derartig prompt vor sich, dass sie meist schon auf ihrer Höhe angekommen waren, noch bevor bei den anderen eine erhebliche Umfärbung zu verzeichnen stand.

Bei der chemischen Betrachtung der Frage galt es, zunächst fest-

zustellen, ob es sich bei diesen Oxydationen überhaupt um eine Wirkung des reinen Metalls und nicht etwa um zufällige Beimengungen ihrer Oxyde handelte, bei denen die Beobachtung von Oxydationswirkungen auf leicht oxydirbare Stoffe nichts Ungewöhnliches an sich hätte. Doch muss nach Folgendem die Mitwirkung solcher Verunreinigungen als ausgeschlossen betrachtet werden: 1. Reines Kupferblech, welches über der Bunsen'schen Flamme stark ausgeglüht, dann sofort während des Abkühlens in Methylalkohol gebracht und soeben vor Benutzung mit destillirtem Wasser abgespült wurde, zeigte trotz dieser Vorsichtsmaassregel schon in Secunden in der Mischung von Guajaktinctur und Terpentinöl energische Blaufärbung. 2. Selbst unser schwerst oxydirbares Metall, das Platin, bei dem eine Oxydation durch Terpentin oder Wasserstoffsuperoxyd vom chemischen Standpunkt so gut wie ausgeschlossen erscheint, besitzt in den obigen Mischungen eine nicht geringe sauerstoffübertragende Kraft. 3. Den klarsten Beweis aber liefert die Thatsache, dass bei drei parallelen Versuchen mit Quecksilberoxyd, Quecksilberoxydul und reinem Quecksilber nur bei dem letzten in dem Gemisch von Guajaktinctur und Terpentin prompte Bläuung eintrat, bei den beiden ersten dagegen keine oder höchstens eine ganz minimale, nicht entfernt mit der beim reinen Quecksilber vergleichbare Reaction zu beobachten war.

Sodann war die Möglichkeit von Zwischenreactionen ins Auge zu fassen und hier vor allem zu prüfen, ob die Uebertragung des Sauerstoffs durch intermediäre chemische Anlagerung ans Metall bewirkt würde. Ueber die Art dieses Vorganges bestehen zwei Ansichten, die eine (4) sieht die Erklärung für die Uebertragung in einer intermediären Peroxydbildung und schreibt diesem hypothetischen Peroxyd, dessen thatsächliches Auftreten bei der Reaction sich aber trotz der genauesten Prüfungen nicht hat sicherstellen lassen, die Oxydationswirkung zu. Die andere chemische Erklärungsmöglichkeit besteht in der Annahme, dass sich zunächst das Oxyd bildet und dieses dann bei der Rückbildung in das Oxydul resp. das reine Metall die Oxydierung zu Wege bringt. Dass aber diese Erklärung hier nicht zutrifft, beweist schon der obige Parallelversuch mit Quecksilber, Quecksilberoxydul und Quecksilberoxyd, in dem gezeigt ist, dass nicht das Mercuriion oder Mercuroion, sondern lediglich das reine Metall die Bläuung der Tinctur in der beobachteten prompten Weise bewirkt. Da es aber nach Ostwald (5) nicht angängig ist, eine Reaction durch die Annahme eines chemischen Zwischenprocesses von einem langsameren Verlauf als dem der Gesammtreaction zu erklären, so müssen wir uns mit dem Schluss bescheiden, dass hier die Sauerstoffübertragung eine Wirkung der Metalle darstellt, für welche die Chemie bislang keine sichere Erklärung zu finden vermocht hat.

Eine letzte Möglichkeit, zum Verständniss dieses Vorganges zu gelangen, schien mir in der Beziehung des Sauerstoffes zur Elektricität zu liegen. Ich bin daher der Auffassung der in Frage stehenden Katalyse als Folgeerscheinung elektrischer Kraftwirkungen näher getreten, und ich glaube, hier einige neue Beobachtungen elektrischer Natur gemacht zu haben, welche mich wegen ihres auffallenden Parallelismus mit dem

Vorgang der Sauerstoffwanderung in einer früheren Veröffentlichung dieser Materie (6) veranlasst haben, die Elektricität als ursächliches Moment bei dieser Katalyse zu bezeichnen. Da aber diese Erklärung bei unserer mangelnden Kenntniss der Natur der Nichtelektrolyten noch durchaus des exakten quantitativen Nachweises der Correlativität zwischen Elektricität und chemischer Umsetzung bedarf, so unterlasse ich nicht zu betonen, dass ich derselben an dieser Stelle, wo es sich um die praktische Verwerthung der katalytischen Metallkraft für die Medicin handelt, keine wesentliche Bedeutung beimesse. Weil jedoch die beobachteten elektrischen Vorgänge schon als reine Begleiterscheinungen der Metallkatalyse für die Therapie von Werth sind, werde ich auch hier in der erforderlichen Kürze auf diese Verhältnisse eingehen müssen.

Die von mir verwandten Stoffe — bei fast allen Versuchsanordnungen Nichtleiter der Elektricität — sind bei dieser Betrachtung in zwei Gruppen zu gliedern; einerseits die Lieferanten des Sauerstoffes, Terpentinöl und Wasserstoffsuperoxyd, und andererseits die Sauerstoffacceptoren, die Guajaktinctur und das Guajakol. Dieser Eintheilung entspricht in einer auffallenden Weise das elektrische Verhalten der Stoffe. Denn die erste Gruppe ladet sich beim Metallcontact nach Ausweis der Literatur (7) negativ, von der zweiten Gruppe der Alkohol der Tinctur unter der gleichen Bedingung positiv, während ich vom Guajakol keine Angabe über elektrisches Verhalten habe finden können.

Da weiterhin die Frage, ob die Contact- resp. Reibungselektricität zum Hervorbringen von chemischen Effecten, wie namentlich von Oxydationen, qualitativ befähigt sei, von Wollaston (8) und Anderen in positivem Sinne entschieden ist, so habe ich in der geringen Quantität der bislang beobachteten chemischen Effecte der statischen Elektricität keinen Gegengrund sehen können, diesen Kräften nachzugehen.

Zunächst war eine gesonderte Prüfung der in den beiden Experimenten gemischten Flüssigkeiten erforderlich. Es musste einmal das Verhalten der Metalle im Terpentin resp. Wasserstoffsuperoxyd und sodann die event. Aenderung in der Tinctur resp. im Guajakol untersucht werden. Für diese Aufgabe habe ich, da mir aus äusseren Gründen eine exacte Messung der Elektricitätserregungen versagt blieb, es als einen besonders glücklichen Zufall begrüsst, im Quecksilber einen Stoff zu besitzen, der durch sein eigenartiges physicalisches Verhalten schon dem Auge die Erkennung seiner elektrischen Ladung gestattet. Es ist nämlich durch die eingehenden und allgemein als richtig anerkannten Untersuchungen von Lippmann (9) festgestellt, dass dieses Metall sich bei Ladung mit positiver Elektricität, d. h. bei Sauerstoffpolarisirung aus seiner Kugelform zu einer flachen, schlecht fliessenden Masse umbildet, wobei die Vergrösserung der Oberfläche, unabhängig von deren Form, der entwickelten Elektricitätsmenge proportional ist, und ferner, dass bei Verringerung dieser elektrischen Ladung durch nachherige Zufuhr negativer Elektricität die Kugelform des Metalles wieder eintritt. Es sind dies Formveränderungen, die nachgewiesenermaassen mit der bei der positiven Ladung des Metalls sich etwa bildenden Oxydschicht in keinem ursächlichen Zusammenhang stehen und in ihrer Wechselbeziehung

zur Elektricität selbst quantitativ derartig gesetzmässig fixirt sind, dass sie beispielsweise die Grundlage für unser empfindlichstes Elektrometer, das Capillarelektrometer, zu liefern vermocht haben.

Wenn daher den Elektricitätsbewegungen, welche beim Contact des Metalles mit den Flüssigkeiten Terpentin oder Wasserstoffsuperoxyd auf der einen und Guajaktinctur resp. Guajakol auf der anderen Seite vor sich gehen, eine grössere Bedeutung zuzuerkennen sein sollte, so stand zu prüfen, ob sich von den hier besprochenen Formveränderungen des Quecksilbers in meinen Experimenten Anzeichen finden. Und in der That ist dieses in ausgesprochener, durch die Intensität der Erscheinung geradezu frappirender Weise der Fall.

Wird eine kleine Portion Quecksilber in Terpentin oder Wasserstoffsuperoxyd hineingebracht, so nimmt man nach einiger Zeit, im Wasserstoffsuperoxyd fast sofort, eine deutliche Abflachung der Metallkugel wahr; gleichzeitig wandelt sich das Quecksilber in eine schwerfliessende, geschmolzenem Blei ähnliche Masse um, die vermittelst eines Holzstäbchens leicht in jede ihr zugedachte Form gebracht werden kann. Wir haben hier also eine ausgesprochene positive Ladung des Metalles vor uns. Wird sodann mit einem kleinen Holzlöffel diese stark positiv geladene Quecksilbermasse in Guajaktinctur oder Guajakol hineingebracht, so nimmt das Metall, namentlich im Guajakol sehr schnell seine Kugelform wieder an, d. h. es erhält Zufuhr von negativer Elektricität. Dieser ausgesprochene Polarisationswechsel am Metall, wie am deutlichsten beim abwechselnden Einlegen in Wasserstoffsuperoxyd und Guajakol sich beobachten lässt, ist nicht ohne Wanderung von Sauerstoff- resp. Wasserstoffionen möglich; denn jede positive Polarisirung eines Metalles, durch welche Kraft sie auch immer bewirkt sein mag, stellt eine Anreicherung von Sauerstoff an der Metalloberfläche dar, während jede Aenderung dieser Polarisirung nach der Negativen hin einer Verdrängung der Sauerstoffionen durch Wasserstoffionen gleichkommt. Und auch im Versuch findet sich die chemische Parallele: Quecksilber in Wasserstoffsuperoxyd oxydirt sich, während das aus dem Wasserstoffsuperoxyd in das Guajakol hineingebrachte Metall dieses letztere augenblicklich zu bräunen, d. h. zu oxydiren beginnt. Ausser am Metall findet aber nothwendiger Weise auch an den als Contactstoff wirkenden Flüssigkeiten eine entsprechende Elektricitätsanhäufung entgegengesetzten Vorzeichens statt, derart, dass sich die Sauerstofflieferanten negativ, die Sauerstoffacceptoren positiv laden.

Ich glaube nun, in diesen elektrischen Ladungen, die, wenn sie auch gering an Elektricitätsmenge sind, doch sämmtlich in dem gleichen, die Sauerstoffüberwanderung unterstützenden Sinne wirken, für die Metallkatalyse, um mit Ostwald (10) zu reden, das Schmiermittel gefunden zu haben, dessen die chemische Maschine zur Unterstützung bedarf, um den Sauerstoff aus dem Terpentin resp. dem H_2O_2 in die Guajaktinktur oder das Guajakol in der einen prompten Farbumschlag bewirkenden Menge hineinzubringen.

Da sich in Lösungen der abwechselnde Contact am Metall wegen des Diffusionsbestrebens der oxydirten resp. der reducirten Theilchen

ständig erneuern muss, so ist auch die Unbegrenztheit der katalytischen Wirkung verständlich. Der Process ist sonach in seiner Fortdauer nur daran gebunden, dass das Metall durch seine Edelnatur oder durch die stärkere Sauerstoffaffinität des Acceptors vor der Oxydation bewahrt bleibt und dass es zweitens in der Flüssigkeit nicht an genügend elektrisch differenten Bestandtheilen behufs abwechselnden Contacts ermangelt. Anders aber in Emulsionen, wo die spontan treibende Kraft der Diffusion fehlt: hier bedarf es der Zufuhr einer mechanischen Energie, wie z. B. der Anwendung des Schüttelns, um die Katalyse, wenn sie nach Ablauf des Processes zwischen den an der Oberfläche des Metalles befindlichen Emulsionstheilchen zum Stillstand gekommen ist, erneut ins Leben zu rufen.

Aus der hier gegebenen Erklärung der katalytischen Metallwirkung ergiebt sich als unmittelbare Folge der Schluss, dass der analoge Process, wie er hier vom Sauerstoff angegeben ist, sich in entgegengesetzter Richtung mit dem Wasserstoff abspielen muss. Da mir über diese Seite des Vorganges in den obigen Beispielen die Beobachtungsgelegenheit fehlt, falls man nicht die Verarmung des Wasserstoffsuperoxyds oder des Terpentins an Sauerstoff als eine solche katalytische Reactionswirkung anerkennen will, so verweise ich hier auf die Arbeiten von Sabatier und Senderens (11),. Knövenagel (12), Gautier (13), Leduc (14) und Anderen und setze als Beleg für die Thatsächlichkeit der gleichzeitigen Wasserstoffactivirung das dieses Material zusammenfassende Urtheil von Engler und Weissberg (15): „Es muss bemerkt werden, dass die katalytische Wirkung der Metalle oftmals nicht eine einfache, sondern insofern eine combinirte ist, als der ungesättigte Charakter des Metalls häufig nicht blos gegenüber dem einen Componenten, dem Sauerstoff, sich äussern, sondern gleichzeitig auch gegenüber dem anderen in Reaction tretenden Componenten, z. B. gegenüber Wasserstoff, in die Erscheinung treten kann. Die activirende Wirkung des Metalls kann also dabei eine aus den beiden Wirkungen zusammengesetzte, summarische sein. . . . So beschränkt sich die activirende Wirkung des Platins bei der Vereinigung von Wasserstoff mit Sauerstoff jedenfalls nicht blos auf den Sauerstoff, sondern erstreckt sich auch auf den Wasserstoff, und die Wirkung ist also dabei eine combinirte, d. h. eine sowohl den Sauerstoff als den Wasserstoff übertragende."

Hinsichtlich der practischen Bedeutung dieser „elektro-katalytischen" (6) Metallwirkung ist es von grosser Wichtigkeit, dass die Kraft auch beim Dazwischentreten des Wassers nicht aufgehoben wird. Denn diese Versuchsanordnung bietet die grösste Analogie zu den Körperverhältnissen, wo sich statt jener emulgirten Substanzen im Serum suspendirte, nichtleitende Stoffe in grösster Menge finden. Daher musste es meine Aufgabe sein, für diese Umstände die Vorbedingungen zur Entwicklung einer maximalen Wirkung festzustellen. Hier hat sich nun weniger die Menge des verwandten Metalles, als vielmehr die Art desselben von Bedeutung erwiesen. Daneben aber beansprucht der Grad der Oberflächenentfaltung das höchste Interesse, wie aus einem Vergleich folgender Versuche mit der Guajak-Terpentin-Emulsion hervorgeht: 1. Diese

Mischung mit einer beliebigen Menge Quecksilber in der gewöhnlichen Form versetzt, zeigt auch bei langem Schütteln keine merkbare Veränderung. 2. Mechanisch fein vertheilte Quecksilberkügelchen, wie sie sich bei Zusatz von Terpentin zu dem Metall durch Schütteln leicht herstellen lassen, bewirken nach Stunden deutliche Bläuung der Guajakmilch. 3. Eine minimale Menge des Metalls als Hyrgol (kolloidales Quecksilber) in Wasser gelöst (1 : 1000) bewirkt schon in wenigen Minuten die Blaufärbung, und selbst Lösungen von 1 : 50 000 lassen noch deutlich die beschleunigende Kraft erkennen. Dieses eigenartige Verhalten, welches z. B. vom Platin und Silber schon lange bekannt ist, und sich auch für die anderen Metalle in den hier genannten Experimenten leicht nachweisen lässt, steht durchaus mit der von mir gegegebenen Erklärungstheorie im Einklange; es ist zu verstehen als der Ausdruck dessen, dass zum Zustandekommen einer möglichst grossen Polarisationsfläche die maximale Oberflächenentfaltung des Metalls die nothwendige Vorbedingung ist. Es lässt sich sogar durch die so erzielte Steigerung des Processes bei mehreren Metallen mit Leichtigkeit ein Grad erreichen, in welchem es nicht mehr des Terpentins oder H_2O_2 als Sauerstofflieferanten bedarf, wo vielmehr der im einfachen Wasser sich findende Sauerstoff zum Zustandekommen einer schnell einsetzenden Bläuung hinreicht, so z. B. bei feinem Kupferpulver, bei Collargol und Hyrgolösungen.

II. Medicinisch-therapeutischer Theil.

Bevor ich an die Aufgabe herangehe, diese katalytische Kraft der Metalle auf ihren Werth für die Therapie zu prüfen, muss ich einige Versuche mittheilen, die sich auf die therapeutisch so wichtigen Metallverbindungen beziehen. Es sei aber besonders betont, dass nicht nur der den Metallverbindungen etwa eigene Antheil an der katalytischen Kraft im Organismus als wirksam zu denken ist, sondern es liegt auch die Möglichkeit des Zustandekommens der reinen Metallkatalyse vor. Ist es doch z. B. für das Quecksilber durch Sectionsbefunde festgestellt, dass sich nach intramusculären Injectionen aus deponirtem Kalomelbrei blanke Kugeln regulinischen Quecksilbers bilden können, eine Umwandlung, welche anscheinend einer Beobachtung von Soave (16), der aus Kalomelsalbe durch Zusatz von Blut, Muskel, Leber und anderen Organsubstanzen sich freies Quecksilber dissociiren sah, entspricht. Ausserdem besitzt das Quecksilber nach den neueren Untersuchungen (17) direkt als Metall die Fähigkeit, sich in merklicher Menge in Wasser zu lösen, ein Vorgang, der eine Folge darstellt von dem schon bei Zimmertemperatur eintretenden Uebergang des Metalles in die Dampfform.

Bei der Prüfung der Metallalbuminate auf ihren katalytischen Werth habe ich zunächst den Vorgang der Sauerstoffübertragung bei dem als Eiseneiweiss bekannten Hämoglobin von dem neugewonnenen Standpunkt aus untersucht und dabei gefunden, dass beim Einbringen von Hämoglobinkrystallen in die Mischung von Terpentin und absolut wasserfreier Guajaktinktur jede Reaction ausblieb, wie bei der nicht metallischen

Natur des Stoffes nach unserer Anschauung zu erwarten stand. Dagegen zeigte sich bei dem letztgenannten Versuch sofort die Bläuung, wenn ich eine geringe Menge Wasser zusetzte. Da der Unterschied der beiden Experimente in dem Zusatz eines für das Zustandekommen der Metallkatalyse nicht wesentlichen Stoffes besteht, so scheint dieses abweichende Verhalten anzudeuten, dass beim Hämoglobin erst durch den Vorgang der Lösung das in ihm enthaltene Eisen die zur Reaction erforderliche Selbständigkeit erhält.

Ich habe deswegen auch bei der Prüfung der Metallalbuminate wässerige Lösungen benutzt und bin nach einigen vergeblichen Experimenten zu folgender Versuchsanordnung gekommen: Aus Quecksilberalbuminat, welches wegen der fehlenden Eigenfarbe vor dem Eisenalbuminat den Vorzug verdient, wird unter leichtem Erwärmen eine concentrirte wässerige Lösung bereitet und dieser einige Tropfen Guajaktinktur sowie eine geringe Menge Terpentins zugesetzt. Nach einigen Minuten zeigte sich regelmässig deutliche Umfärbung zum Blau. Ebenso wie hier das Quecksilberalbuminat verhält sich das Eisenalbuminat; nur ist die Farbbeurtheilung durch die störende Eigenfarbe der Eisenverbindung derartig erschwert, dass der Ausfall des Experiments oft in Frage gestellt scheint. Aber in einem anderen Eiseneiweiss, dem Fersan, welches das erste Eisenacidalbuminat des Handels darstellt, habe ich einen Stoff gefunden, der schon in grosser Verdünnung mit ähnlicher Intensität wie Hämoglobin die Sauerstoffübertragung zu bewirken im Stande ist. Ich bin daher zu der Behauptung berechtigt, dass in gleicher Weise wie durch die Metalle selbst auch durch ihre Albuminate katalytische Oxydationseffecte zu erzielen sind.

Es erübrigt noch die Frage, wie sich die Salze der Schwermetalle zu dieser neugefundenen Reactionsart verhalten. Eine grosse Reihe von ihnen, wie z. B. Cuprum sulphuricum, Ferrum aceticum, Sublimat, Kalomel, Quecksilberjodid, Argentum citricum u. s. w. besitzt, ohne im eigentlichen Sinne oxydirend wirken zu können, wie bekannt, die Fähigkeit, das Guajakharz ohne weiteren Zusatz zu bläuen. Dass die Reaction trotz der Verschiedenheit der Zusammensetzung bei allen diesen Salzen sich stets in der nämlichen, nur graduell verschiedenen Weise wiederholt, ist eine auffallende Thatsache, die eine bei allen gleiche Ursache vermuthen lässt. Da es nahe lag, eine solche in dem Vorhandensein der freien Metallionen anzunehmen, habe ich geprüft, ob die unter dieser Voraussetzung zu erwartende Beschleunigung durch Terpentinzusatz eintritt. Dies ist in unzweideutiger Weise der Fall und lässt sich am schönsten mit einer Kupfersulphatlösung zeigen, welche bei Uebereinanderschichtung von Harzmilch und Terpentin eine ausgesprochen an der Grenzschicht überwiegende Bläuung bewirkt.

Wenn auch hinsichtlich des Zustandekommens dieser Reactionen noch fast völlige Unklarheit herrscht, so ist doch für die Frage der practischen Verwerthung die Thatsache gesichert, dass nicht nur die Metalle, sondern auch einige ihrer Albuminate und Salze die katalytische Kraft der Sauerstoffübertragung besitzen.

Wie durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt (18), giebt es im

Organismus ausser dem Hämoglobin eine grosse Anzahl von Stoffen mit sauerstoffactivirender Kraft, die theils ihrer Zusammensetzung nach bekannt, theils unbekannt unter dem Begriff der Oxydasen zusammengefasst zu werden pflegen. Um die Frage zu prüfen, ob etwa die Metalle für diese organischen Oxydasen vicariirend einzutreten vermögen, habe ich folgenden Weg eingeschlagen: Von Firbas-Wien (19) ist vom Digitalisinfus beobachtet, dass es dank seines Gehaltes an Oxydasen zugesetzte Guajaktinctur zu bläuen vermag, dass jedoch nach einstündigem Kochen die sauerstoffübertragenden Fermente (= Oxydasen) unwirksam geworden sind, was sich an dem Ausbleiben der Umfärbung zu erkennen giebt. Ich habe mir ein derartiges Infus hergestellt, durch Kochen von Oxydasen befreit und sodann das Ausbleiben jeglicher Sauerstoffübertragung constatiren können; versetzte ich aber diese Decoct-Guajak-Mischung beispielsweise mit feinem Silberpulver, so trat die Umfärbung in ausgesprochener Weise wieder auf, und zwar erheblich früher als in dem zur Controlle hergestellten gleichen Gemisch ohne Digitalis. Nach dem positiven Ausfall dieses Versuches[1]), der in klarer Weise die Analogie zwischen meinen Metallpulvern und den organischen Oxydasen zum Ausdruck bringt, habe ich noch die obige Terpentin-Guajakmilch-Reaction mit natürlichen Oxydasen, wie sie sich z. B. reichlich in Gummi arabicum finden, nachgeprüft und auch hier, genau wie bei den energisch wirkenden Metallen, sowohl die Beschleunigung in der Mischung, als auch die Bläuung der Guajakmilch allein durch die Gummilösung erhalten.

Es erscheint demnach die Annahme begründet, dass die katalytische Kraft der Metalle resp. ihrer Verbindungen auch im lebenden Körper zur Wirksamkeit gelangen kann. Es ist aber eine solche oxydationsbeschleunigende Kraft ganz besonders deshalb zu erwarten, weil nach den neueren fachchemischen Untersuchungen (20) die grösste Zahl aller in wässeriger Lösung vor sich gehenden Oxydationen unter intermediärer Bildung von Wasserstoffsuperoxyd verläuft und gerade dieser Stoff in so ausgesprochenem Maasse durch die Metalle activirt wird. Ich habe daher versucht, diese Kraft zur Deutung der bislang lediglich als empirische Thatsachen bekannt gewordenen Wirkungen heranzuziehen, und bin auf diesem Wege zu einer einfachen Erklärung mancher therapeutischen Erfolge gelangt.

Unter den Schwermetallen sind es vor Allem drei, die wegen ihrer ausgedehnten medicinischen Verwendung in Frage kommen: Eisen, Silber, Quecksilber. Allen dreien ist im Experiment die Eigenschaft der Oxydationserleichterung in ähnlicher Weise eigen. Dass aber die pharmakologische Wirkung dieser Stoffe eine sehr verschiedene ist, steht mit der hier zu besprechenden gleichartigen Wirkungsweise nicht in Widerspruch, da einmal jedes Metall wegen der bestehenden Eigenarten der katalytischen Vorgänge ein specifisches Reactionsgebiet besitzt und ferner die im Orga-

1) Es ist jedoch zu bemerken, dass dieser Versuch anscheinend wegen uncontrollirbarer Veränderungen im Digitalisdecoct nicht immer in gleich prompter Weise ausfällt.



nismus vor sich gehende Umbildung in Salze mit Nothwendigkeit zu einer grossen Mannigfaltigkeit der chemischen Effecte führt. Es kann sich daher nur darum handeln, nachzuprüfen, ob in dem Gesammtbild der Heilwirkung der einzelnen Metalle Erscheinungen vorhanden sind, welche, auf die neugefundene Metallwirkung zurückgeführt, sich unserem Verständniss erschliessen.

Am klarsten zeigt sich die Bedeutung dieser katalytischen Metallkraft bei der Erklärung der therapeutischen Erfolge des **Eisens.** Hier ist es ohne Weiteres verständlich, dass dem an seinem eigenen Sauerstoffüberträger verarmten Blut kein besser geeigneter Ersatz als der eines neuen, dem Hämoglobin möglichst ähnlichen Stoffes gleicher Wirkung geboten werden kann. Hinsichtlich des Werthes der verschiedenen Eisenmedicamente würde von diesem Gesichtspunkt aus das entscheidende Moment darin zu suchen sein, ob das Präparat zur Katalyse geeignet ist, speciell aber, ob es sich nach seiner Resorption in einer die Oxydationsbeschleunigung auslösenden Form findet und in dieser längere Zeit unverändert im Körper zu verweilen vermag. Es ist hierin mit Wahrscheinlichkeit der Grund dafür gefunden, weshalb nicht jedes Eisenpräparat, vor Allem nicht das oft festgebundene Eisen der gewöhnlichen Nahrung, zur Ausübung einer Heilwirkung im Stande ist. Denn schon die flüchtige Prüfung der therapeutischen Eisenpräparate lässt einen grossen Unterschied hinsichtlich der katalytischen Kraft erkennen: theils sind es fast unwirksame Stoffe, theils, wie namentlich das Fersan, ausgezeichnete Katalysatoren. Ferner wird auch die im Lehrbuch von Cloetta-Filehne (21) niedergelegte Beobachtung begreiflich, dass Eisen in kleinen Mengen auf niedere Organismen als Wachsthumsreiz, speciell als Reiz für den Zellkern, zu wirken vermag. Dass sich im menschlichen Körper beim Eisen die günstige Wirkung hauptsächlich auf das Blut und die Blutbildungsorgane beschränkt, scheint der Fähigkeit des Körpers zu entsprechen, diesen Stoff, wie die quantitativen Untersuchungen beweisen, in jenen Organen zurückzuhalten. Es stellt diese als Consequenz der obigen Experimente gewonnene Erklärung der Eisenwirkung gegenüber den meisten bisherigen Theorien insofern einen erheblichen Fortschritt dar, als sie entsprechend dem Verhalten des Organismus die quantitativen Verhältnisse der Eisenzufuhr als unwesentlich erscheinen lässt und den Erfolg fast lediglich von der Qualität des incorporirten Metallpräparates abhängig macht.

Ganz anders scheinen dagegen die Verhältnisse bei dem im Heilschatz neuerdings mehr und mehr zu Ehren kommenden **Silber** zu liegen. Während vom Eisen der Natur der Anämien entsprechend ein allmählich eintretender Besserungserfolg erwartet wird, schreibt man dem Silber eine acute Beeinflussung infectiöser Vorgänge zu. So verschieden auch auf den ersten Blick diese beiden Wirkungsarten erscheinen mögen, so verringert sich doch der hierin liegende Gegensatz sehr, wenn man berücksichtigt, dass im ersten Fall per os eine zur Katalyse im Allgemeinen nur geringgradig befähigte Substanz genommen wird, beim Silber dagegen subcutan eine Quantität des colloidalen Metalles in der für das Zustandekommen der Katalyse denkbar günstigsten Form der

Lösung incorporirt wird. Gerade diese letztere Verwendungsart muss eine schnell einsetzende und energische Oxydationsbeschleunigung im Organismus hervorrufen. Von dieser aber ist es sehr wohl denkbar, dass sie etwa vorhandenen Ptomainen die Giftigkeit zu benehmen im Stande ist, da bekanntermaassen die meisten dieser Giftstoffe als leicht oxydirbare Substanzen schon bei Einwirkung des atmosphärischen Sauerstoffes in ungiftige Körper überzugehen pflegen. Aber abgesehen von dieser Wirkungsweise ist für die Collargollösungen durch zahlreiche Untersuchungen eine Wachsthum hemmende Beeinflussung der Bakterien und in grösseren Concentrationen auch eine baktericide Wirkung sichergestellt. Offenbar handelt es sich hier um dieselbe antibakterielle Kraft, die ein jedes Metall, z. B. eine einfache Silberplatte, beim Auflegen auf Agarculturen kundgiebt, indem sie in ihrem Berührungsgebiet und ausserdem in einer deutlich darüber hinausgehenden Randzone die Entwickelung von Bakterienculturen verhindert. Zur Erklärung dieser Wirkung hat Wolf (22) folgenden sehr interessanten Versuch angestellt: Er hat Silberpulver mit Kohlenstaub vermischt, zu Bakterienculturen zugesetzt und durch die so hervorgerufenen elektrischen Ströme ausgesprochene bakterieide Wirkungen beobachtet, welche er den hierbei entstehenden Sauerstoff- und Wasserstoffionen zuschreibt. Er ist geneigt, auch die antibakterielle Wirkung des Collargols im Körper auf die polarisirenden Kräfte derartiger Ströme zurückzuführen. Wenn der Annahme einer elektrischen Erklärung bislang die Schwierigkeit des Zusammentreffens zweier Elektrodensubstanzen im Organismus entgegenstand, so gewinnt diese Anschauung durch die Feststellung, dass derselbe Polarisationseffect auch mit einem einzigen Metallkörnchen durch abwechselnden Contact mit verschiedenen Flüssigkeitstheilchen erzielt wird, erheblich an Wahrscheinlichkeit. Ja, es scheint sogar, dass auch die antibakterielle Wirkung der Metallsalze zu den hier genannten Vorgängen in Beziehung steht, da die neuen elektrochemischen Untersuchungen von Paul (23) ergeben haben, dass der Desinfectionswerth der Metallsalze von ihrem Gehalt an freien Metallionen abhängig ist und gleichen Schrittes mit denselben wächst.

Weit wichtiger aber als bei diesen Erörterungen hat sich die katalytische Kraft bei der **Erklärung der antiluetischen Quecksilberwirkung** gezeigt.

So mannigfach das klinische Bild der Lues auch ist, so trägt doch fast jedes Symptom den Stempel einer ausgeprägten Hemmung der vitalen Vorgänge an sich. Es sind sämmtlich Processe, die sehr torpide, wenig schmerzhaft verlaufen, meist mit deutlichen Zeichen regressiver Stoffwechselveränderungen, oft mit ausgedehnter Nekrose, so dass es nahe liegt, hier Störungen in dem normalen Ablauf der für alles Organische so wesentlichen katalytischen Vorgänge zu vermuthen. Und auch das Blut, welches in dem Hämoglobin den ältesten aller bekannten Katalysatoren enthält, zeigt bei unbehandelter Lues für diese Stoffwechselhemmung einen klaren Ausdruck, der sich zahlenmässig in einer Hyphämoglobinämie von 15—75 pCt. (24) verfolgen lässt. Demgegenüber muss die stoffumsatzfördernde Kraft des Quecksilbers als ein wahres Specificum erscheinen. Denn wo Blut und Zellenergie nicht

mehr ausreichen, um einen genügenden Stoffwechsel zu unterhalten, da ist die Quecksilberkatalyse ein geeignetes Mittel, um sowohl im Blut wie im Gewebe die erforderlichen Oxydirungen und Reducirungen zu ermöglichen.

Und für diese Aufgabe ist das Quecksilber den beiden anderen medicamentösen Metallen fraglos überlegen. Denn das Eisen hat den Nachtheil, im Blut resp. in der Leber und Milz durch vitale Kräfte gefangen gehalten zu werden, und das Silber gestattet wegen der drohenden Argyrie keine dauernde Anwendung. Dagegen haftet dem Quecksilber diese Beschränkung nicht an; vielmehr ist es noch dazu dank seiner physikalischen Eigenart bei der Schmiercur zufällig in einer Weise incorporirt worden, die eine starke Oberflächenentfaltung und damit eine energische katalytische Wirkung bedingt. Ob aber mit der Inunctionscur, bei welcher durch das intensive Reiben auf der warmen Körperhaut die Ueberführung des Metalls in die Dampfform und damit die directe Wasserlöslichkeit (17) desselben sehr gefördert wird, die maximale Vertheilung des Metalles erreicht ist, oder ob ein Ersatz dieser Applicationsmethode durch Verwendung der kürzlich entdeckten wasserlöslichen Quecksilberform, des Hyrgols, empfehlenswerth wird, muss die Zukunft lehren, ist jedoch bei theoretischer Betrachtung nicht unwahrscheinlich, da die colloidale Lösung nach den S. 611 mitgetheilten Versuchen mit dem Minimum an Quantität des Metalles die maximale katalytische Wirkung vereinigt und somit bei relativ grösstem Heilwerth die geringste Giftigkeit besitzt.

Wenn es auch vor der Hand nicht möglich ist, die Thatsächlichkeit dieser Wirkungsart für den Körper festzustellen, und wenn es nicht ausgeschlossen erscheint, dass neben dieser allgemeinen Oxydationsbeschleunigung die katalytische Zerstörung eines speciell für die Lues charakteristischen, noch unbekannten Stoffes vor sich geht, so gewinnt doch die angegebene Theorie dadurch erheblich an Halt, dass sowohl die pharmakologischen, wie toxischen Einzelsymptome der Quecksilberwirkung von dem hier eingenommenen allgemeinen Standpunkt aus wie mit einem Schlage verständlich werden. Denn als erste Folge der Quecksilbereinverleibung muss vermehrter Stoffumsatz eintreten und als dessen unmittelbarer Ausdruck im Zellleben erhöhte Function. Diese Steigerung der Zellenergie wird sich unter sonst gleichen Verhältnissen naturgemäss da am stärksten geltend machen, wo das Quecksilber in grösster Menge vorhanden ist. Dass nun an den Ausscheidungsorten, d. h. an Niere und Intestinaltractus, eine Anhäufung besonders leicht stattfindet, ist erklärlich und auch damit das Verständniss für die mercurielle Diurese und Schleimhauthypersecretion gegeben. Doch auch der Art nach nimmt die Quecksilberdiurese unter den sonstigen Formen derselben eine gesonderte Stellung ein (25), die es nur mit den andern Schwermetallen, z. B. Silber und Platin, theilt, ein Umstand, der auf eine gleiche Wirkungsart dieser drei Metalle, wie sie in der gemeinsamen katalytischen Fähigkeit gefunden ist, hinweist. Und ich glaube nicht, in dem Aufhören dieser Diurese nach Durchschneidung der Nierennerven, wie es die Pharmakologen constatirt haben, einen Gegengrund für meine Auffassung erblicken

zu müssen, betrachte dieses Verhalten vielmehr als einen Ausdruck dessen, dass auch der katalytische Process im Körper nicht lediglich nach seinen eigenen Gesetzen abläuft, sondern wie alles andere im Organismus durch die „vitalen“, d. h. uns noch unbekannten Regulatoren dem Gesammtganzen eingegliedert ist.

Ebenso wie die pharmakologische Wirkung lässt sich das Auftreten der toxischen Erscheinungen als Folge der katalytischen Kraft des Quecksilbers erklären, womit jedoch die Frage nicht berührt wird, ob etwa auch den im Körper sich bildenden Quecksilberverbindungen eine zu demselben Effect führende Giftwirkung eigen ist. Wie die mässige Stoffwechselerhöhung gesteigerte Function bedingt, so führt die übermässige Oxydationsbeförderung zum Reizzustand, zur Hyperfunction und schliesslich zum Zelltod, zur Nekrose. Und in der That ist dies der Weg, der sich schrittweise bei der Quecksilbervergiftung verfolgen lässt, namentlich an Niere, Leber und Intestinaltractus, im Leben sichtbar am besten im Munde. Denn wie erklärt sich zwangloser die Stufenleiter Hypersalivation, Stomatitis catarrhalis, Stomatitis ulcerosa, Kiefernekrose.

Ferner giebt diese Auffassung eine Erklärungsmöglichkeit für das Bestehen der in frühester Jugend maximalen und mit zunehmendem Alter sich verringernden Giftfestigkeit, wie sie im Gegensatz zu den sonstigen Medicamenten gerade beim Quecksilber, namentlich in der Form von Calomel, beobachtet wird; entspricht doch die Fähigkeit, gesteigerte Anforderungen an die Zellenergie zu überwinden, durchaus der grösseren Vitalität des kindlichen Organismus und dem während der ganzen Wachsthumsperiode bestehenden erhöhten Anpassungsvermögen.

Und schliesslich macht uns diese Anschauung die oft constatirte, aber gänzlich unerklärt gebliebene Beobachtung verständlich, dass schon Spuren allerwinzigster Art, wie solche z. B. beim Tragen des bekannten Mercolinthschurzes in den Organismus gelangen, zu merklichen Wirkungen befähigt sind. Denn bei katalytischen Processen ist es eine gewöhnliche Erscheinung, dass die Energiebeschleunigung sich so gut wie unabhängig von der Katalysatormenge erweist und schon bei minimalem Zusatz der beschleunigenden Substanz in ausgesprochenem Maasse zu Tage tritt.

Obwohl in der den Stoffwechsel beschleunigenden Kraft des Quecksilbers der Schlüssel für die Erklärung mancher Symptome des Mercurialismus gefunden zu sein scheint, unterlasse ich nicht, nochmals hervorzuheben, dass ich mit jener Wirkungsart die Bedeutung des Medicamentes nicht für erschöpft halte. Vielmehr spricht sowohl die chemische Erfahrung, wie sie sich aus den gelegentlich gemachten Beobachtungen einer überraschenden Heilwirkung grosser Quecksilberdosen bei Phlegmonen, puerperalen Exsudaten und allgemeinen Pyämieen ergiebt, als auch die theoretische Erwägung mit grosser Wahrscheinlichkeit dafür, dass neben dieser durch Stoffwechselförderung den Allgemeinzustand hebenden Einwirkung noch direct antibakterielle Einflüsse vorhanden sind. Ob dieser Desinfectionseffekt als eine Folge der Umbildung des Quecksilbers in eins seiner stark antiseptischen Salze zu denken ist, oder ebenso wie beim Silber eine directe Metallwirkung darstellt, lässt

sich zur Zeit nicht entscheiden; jedoch entbehrt auch die letztere Möglichkeit nicht einer experimentellen Grundlage, da Löffler (26) von dem Quecksilberdampf, also wiederum einer Anwendungsform mit enormer Oberflächenentfaltung, eine nicht geringe antiseptische Wirkung festgestellt hat. Doch abgesehen von dieser antibakteriellen Wirksamkeit besteht auch hier die Möglichkeit einer antitoxischen Kraft insofern, als anzunehmen ist, dass die katalytische Kraft des Quecksilbers analog der des Silbers etwa vorhandene Ptomaine durch Oxydirung in ungiftige Substanzen umzuwandeln vermag.

Wenn auch im Einzelnen diese Fragen noch nichts weniger denn als geklärt zu bezeichnen sind, so glaube ich doch, in Obigem auf einer experimentell gesicherten Grundlage eine in sich consequente Theorie der Quecksilberwirkung entwickelt zu haben, die als erste Licht in das bisherige Dunkel zu werfen vermocht hat und um deswillen ihren Platz verdient, bis ein weiterer Aus- resp. Umbau derselben die Klärung dieser therapeutisch so wichtigen Angelegenheit bringt.

Eine ganz besondere, unerwartete Stütze hat die hier aufgestellte Theorie der Quecksilberwirkung durch eine in diesem Jahre erschienene Arbeit von Walton (27) über „Die **Jodionenkatalyse** des Wasserstoffsuperoxyds" erfahren, in welcher der Nachweis erbracht wird, dass auch diesem Parallelmedicament des Quecksilbers eine der von mir gefundenen ähnliche katalytische Fähigkeit zukommt. Die Bedeutung dieser aus dem Bredig'schen Institut stammenden Arbeit für die hier behandelten Fragen ist eine derartig grosse, dass ich es mir nicht versagen kann, kurz über dieselbe zu referiren.

Walton geht von der schon in früherer Zeit wiederholt gemachten, aber stets wieder bestrittenen Beobachtung über katalytische Wirkung des Jodkalis aus und stellt an den Anfang seiner Arbeit als Citat einen Ausspruch Schöne's, in welchem dieser Forscher das Resultat seiner Untersuchungen zusammenfasst. Es lautet: „So ergiebt sich also, dass die Wirkung des Jodkaliums auf das Wasserstoffsuperoxyd im Wesentlichen eine katalytische ist, d. i., dass das erstere das Wasserstoffsuperoxyd veranlasst, sich in Wasser und Sauerstoff zu zersetzen, während es selbst nur zu einem sehr kleinen Theil, dessen Grösse im Verhältniss zu der Menge des sich zersetzenden Wasserstoffsuperoxyds, selbst noch bei ziemlich grossen Verdünnungen, unbedeutend ist, eine erkennbare Reaction erleidet." Walton hat sodann diese Reaction „vom Standpunkt der neueren chemischen Theorien" sehr eingehend untersucht, qualitativ voll bestätigt gefunden und in ihren quantitativen Verhältnissen genau festgelegt. Er hat seine Untersuchungen auf die Stoffe KJ, NaJ, NaH_2J, CdJ_2, SnJ_4, sowie auch auf complicirtere Jodverbindungen, wie K_2CdJ_4 und K_2HgJ_4, ausgedehnt und von allen diesen constatirt, dass sie Wasserstoffsuperoxyd leicht und energisch katalytisch zersetzen. Als Resultat seiner sehr exakten quantitativen Untersuchungen hat sich sodann ergeben, dass „die Reactionsgeschwindigkeit proportional der Concentration des vorhandenen Jodions, das als Katalysator wirkt, ist". Ueber das Wesen dieser Katalyse spricht Walton (28) sich dahin aus, „dass diese katalytische Reaction stufenweise statt-

findet, dass ein Zwischenproduct, das Hypojodit, bei der Oxydation des Jodions durch Wasserstoffsuperoxyd entsteht, und dass das katalysirende Jodion bei der Reduction des Hypojodits durch den vorhandenen Wasserstoffsuperoxyd - Ueberschuss regenerirt wird unter Sauerstoffgasentwickelung."

Wie sich aus diesen Zeilen ergiebt, besteht bei dem Jodkali und anderen Jodverbindungen somit eine im Effekt der von mir beim Quecksilber beobachteten Kraft analoge Fähigkeit katalytischer Oxydationsbeschleunigung. Es ist dies ein Befund, der für unsere Therapie insofern das grösste Interesse beanspruchen muss, als er in die ganze, für die verschiedensten Krankheitsprocesse bedeutungsvolle Jodbehandlung Licht zu bringen verspricht und speciell für unsere Betrachtung zum ersten Male eine experimentelle Parallele zwischen zwei Medicamenten liefert, die nach ihren Wirkungen auf den Organismus, namentlich nach ihrem Heilwerth für die Lues, schon längst als zusammengehörig erkannt worden sind.

Zum Schluss möchte ich auf eine allerdings noch hypothetische Beziehung hindeuten, in welcher sich meine Experimente zu der Wirkung der natürlichen Quellwasser befinden. Da nämlich die katalytische Wirkung der Metalle nach den oben mitgetheilten Versuchen auch manchen ihrer Salze eigen ist, und in den Lösungen dieser, wie mir scheint, an den Metallionen haftet, so möchte ich glauben, dass der „anregende und belebende" Einfluss mancher natürlicher Quellwasser eine Folge der ihnen eigenen katalytischen Kraft darstellen kann. Denn gerade sie zeichnen sich nach den übereinstimmenden Untersuchungen der neuesten Zeit (29) im Vergleich mit den entsprechenden künstlichen Wässern durch einen erheblich grösseren Gehalt an freien Metallionen aus, derart, dass es mit Leichtigkeit gelingt, eine entsprechende Differenz in der elektrischen Leitfähigkeit der beiden Wasserarten nachzuweisen. Es ist ein solcher Unterschied aber gerade für die Frage der Katalyse von so grosser Bedeutung, weil, wie namentlich Bredig (30) festgestellt hat, die Metalle selbst noch in den fast unglaublich klingenden Verdünnungen von 1 : 70000000 zu merklichen katalytischen Beschleunigungen befähigt sind.

Literatur.

1. Verhandl. d. Gesellsch. d. Naturf. u. Aerzte. 1902. I. Theil. S. 201.
2. Bredig, Die anorganischen Fermente. 1901.
3. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 28. S. 719—722.
4. Engler und Weissberg, Kritische Studien über die Vorgänge der Autooxydation. 1904. S. 53, 94, 95, 150, 151.
5. Ostwald, Grundlinien der anorganischen Chemie. 1904. S. 670.
6. Schade, Die elektro-katalytische Kraft der Metalle. Leipzig 1904.
7. Wiedemann, Lehre der Elektricität. Bd. II. S. 187 ff.
8. Ostwald, Elektrochemie. 1896. S. 154.
9. Derselbe. Ebenda. S. 1017—1026.
10. Ostwald, Grundlinien der anorganischen Chemie. 1904. S. 112.

11. Compt. rend. Bd. 132. S. 210. Bd. 137. S. 301.
12. Berichte der deutschen chem. Ges. Bd. 36. S. 2816, 2823, 2829, 2848, 2857, 2861.
13. Compt. rend. Bd. 134. S. 1108.
14. Ebenda. Bd. 135. S. 1332. Bd. 136. S. 1254.
15. Engler und Weissberg, Kritische Studien über die Vorgänge der Autooxydation. 1904. S. 151, 152.
16. Annali die Farmacoter. 1900. Agosto. S. 325.
17. Ostwald, Grundlinien der anorganischen Chemie. 1904. S. 677.
18. Ergebnisse der Physiologie. 1902. I. Bd. Jacobi. S. 235 ff.
19. Verhandl. der Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte. 1903. II. Theil. II. Bd. S. 653—657.
20. Arnold, Anorganische Chemie (unter Wasserstoffsuperoxyd).
21. Cloetta-Filehne, Arzneimittellehre. 1896. S. 162.
22. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 16. Schmidt, Ueber die Wirkung intravenöser Kollargolinjectionen bei septischen Erkrankungen.
23. Verhandl. der Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte. 1902. I. Theil. S. 152.
24. Radestock, Die Inunctionscur. Leipzig. S. 95—96.
25. Tappeiner, Arzneimittellehre. 1895. S. 278.
26. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 10. Löffler, Zur Therapie der Diphtherie.
27. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 47. S. 185—222.
28. Ebenda. S. 220.
29. Balneologische Centralzeitung. 1903. No. 18. Grünhut, Die neueren physikalisch-chemischen Anschauungen in ihrer Anwendung auf die Mineralwässer.
30. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1899. Bd. 31. S. 258. Ferner Bredig, Die anorganischen Fermente. 1901.

XXXVI.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut in Wien.

Ueber die Folgen der Veränderungen des Bakterienproteins für die Agglutination und Präcipitation.

Von

Dr. **Otto Porges.**

Das Studium der Immunkörper bewegte sich zunächst der Entwicklung der Wissenschaft gemäss auf dem biologischen Gebiete; da dieselben chemisch rein nicht darstellbar sind, beschränkte sich auch die Forschung zur Erklärung der Vorgänge auf die biologischen Erscheinungen mit der Annahme von particllem Abbau, Verlust functionirender Gruppen etc. Erst das Heranziehen der Chemie der Colloide mit ihren auffallenden Analogien der Reactionen colloidaler Körper zur Wirkungsweise der Immunkörper scheint einen Einblick in das Wesen der Vorgänge in Aussicht zu stellen. In diese Richtung gehören die Arbeiten von Landsteiner und Jagic, Biltz, Zangger, Neisser und Friedemann, Bechhold, Behring, Biltz, Much und Siebert und Andere. In diesem Sinne ist auch in nachfolgender Untersuchungsreihe der Versuch unternommen, gewisse Erscheinungen bei der Bakterienagglutination und Präcipitation dem Verständniss näher zu bringen.

I. Ueber die Veränderungen der Agglutinabilität der Bakterien durch Erhitzung und Einwirkung von Mineralsäuren.

Aus der umfangreichen Literatur über Bau und Beschaffenheit des Agglutinogens[1]) sind besonders die Arbeiten von Kraus, Nicolle, Widal und Sicard, Van de Velde, Winterberg, Pick, Eisenberg und Volk, Joos, Wassermann, Kraus und Joachim u. A. hervorzuheben. Durch die Arbeit von Eisenberg und Volk ist die Forschung auf diesem Gebiete zu einem gewissen Abschluss gelangt, so dass es sich als nützlich erweist, die Anschauungen dieser Autoren, die zu einer all-

1) Die Bezeichnung „Agglutinogen" und „Präcipitinogen" ist nach dem Vorgange von R. Kraus für die Synonyma „agglutinable Substanz" bezw. „präcipitable Substanz" und „Bakterienagglutinin" bezw. „Bakteriencoagulin" (nach E. P. Pick) gebraucht.



gemeineren Anerkennung gelangt sind, ausführlicher wiederzugeben. Eisenberg und Volk sprechen das Agglutinogen als einen Receptor zweiter Ordnung im Sinne Ehrlich's an, schreiben ihm eine stabilere, bindende und eine labilere, fällende Gruppe zu und unterscheiden bei der bindenden Gruppe wieder einen thermostabilen und einen thermolabilen Antheil. Die experimentell ermittelten Thatsachen, auf die diese Forscher ihre Anschauungen stützen, sind ungefähr folgende: Die Agglutinabilität der Typhusbakterien lässt sich durch Erwärmen auf ca. 65°, durch Einwirkung von Säuren, concentrirten Salzlösungen und anderen Agentien fast vollständig vernichten, während das Bindungsvermögen für Serumagglutinin erhalten bleibt. Die Theorie von Eisenberg und Volk ist dann durch Versuche von Wassermann, Kirstein, Weil u. A. gestützt worden. Nur Scheller hat in neuester Zeit einen Befund, der sich mit den Angaben dieser Autoren im Widerspruch befindet, indem er in einem Falle beobachten konnte, dass eine auf 100° erhitzte Cultur bis zu einer Serumverdünnung von 1 : 100 agglutinirt wurde. Da sich auch die Theorie von Joos, der zwei agglutinable Substanzen, eine thermostabile und eine thermolabile annimmt, nicht in diesen Rahmen einfügen lässt, so ergab sich mir die Aufgabe, die Hitzebeständigkeit und Widerstandsfähigkeit des Agglutinogens einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen und die von den einzelnen Autoren aus ihren Versuchen gezogenen Schlüsse im Anschluss daran einer Kritik zu unterwerfen. Bezüglich des Technischen will ich noch erwähnen, dass die nachfolgenden Versuche in allen Fällen, wo nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt ist, mit Aufschwemmungen von 16stündigen Agarculturen in 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt sind. Die von Weil vorgeschlagene Agglutinationsmethode bei einer Temperatur von 50° leistete mir gute Dienste, da das Resultat jedes Versuches schon nach $^1/_2$ Stunde überblickt werden konnte. Indessen wurde die Beobachtung dennoch auf 24 Stunden ausgedehnt.

Ein orientirender Versuch, die Agglutinabilität einer durch abgestufte Dauer auf abgestufte Temperaturen erhitzten Typhuscultur zu prüfen, ergab das Resultat in Tabelle I.

Wie aus derselben zu ersehen ist, wird die Agglutinationsfähigkeit durch andauerndes Erwärmen auf 60° nur in geringem Maasse geschädigt, sie verschwindet bei der 70°-Cultur schon nach halbstündigem Erhitzen, wird durch Erwärmen auf 100° nach $^1/_2$ Stunde vernichtet, lässt sich aber durch andauerndes Erhitzen auf 100° in steigendem Maasse wieder herstellen.

Durch eingehendere Versuche liess sich dann ermitteln, dass die Typhusbakterien bereits bei einer Temperatur von 62—65° nahezu vollständig inagglutinabel werden. Die Wiederherstellung des Ausflockungsvermögens macht beim Erwärmen auf 100° nur langsame Fortschritte, lässt sich aber durch Erhitzen auf Temperaturen über 100° rasch herbeiführen. So konnte ich in einem Falle Bakterien, die einer Temperatur von 144° bei einem Druck von 3 Atmosphären eine Stunde lang ausgesetzt worden waren, noch mit einer Serumverdünnung von $^1/_{2000}$ vollständig agglutiniren. Eisenberg und Volk machen im Gegensatz zu

dieser Beobachtung die Angabe, dass bei einer Temperatur von 144° die Agglutinabilität der Typhusbakterien vollständig vernichtet wird.

Tabelle I.
Agglutination mit Typhuspferdeimmunserum.

Erhitzungs-Temperatur	Serumverdünnung								Dauer der Erhitzung
	1/10	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/2000	1/5000	Controle	
60°	+	+	+	+	+	±	Spur	0	Eine halbe Stunde.
70°	0	0	0	0	0	0	0	0	
80°	0	0	0	0	0	0	0	0	
90°	0	0	0	0	0	0	0	0	
100°	0	0	0	0	0	0	0	0	
60°	+	+	+	+	+	part.	Spur	0	Eine Stunde.
70°	0	0	0	0	0	0	0	0	
80°	0	0	0	0	0	0	0	0	
90°	0	0	0	0	0	0	0	0	
100°	+	Spur	0	0	0	0	0	0	
60°	+	+	+	+	part.	Spur	0	0	Zwei Stunden.
70°	0	0	0	0	0	0	0	0	
80°	0	0	0	0	0	0	0	0	
90°	0	0	0	0	0	0	0	0	
100°	+	+	+	Spur	0	0	0	0	
100°	+	+	+	Spur	0	0	0	0	Fünf Stunden.
100°	+	+	+	+	0	0	0	0	Zwölf Stunden.
132°	+	+	+	Spur	0	0	0	0	Eine Stunde.
144°	+	+	+	+	Spur	0	0	0	Eine Stunde.
	+	+	+	+	+	+	part.	0	Nicht erhitzte Cultur als Controle.

Es ergiebt sich nun zunächst die Frage, ob die Ausflockung auf 100° erhitzter Culturen eine specifische Serumagglutination ist, ob sie mit der Agglutination normaler Bakterien zu identificiren oder auf andere Einflüsse zurückzuführen ist. Es war zuerst daran zu denken, dass die Bakterien durch andauerndes Erhitzen derartig verändert worden sind, dass sie auf Zusatz von Substanzen, die die Verhältnisse der Molecularattraction ändern, zur Ausflockung gebracht werden können, dass also eventuell die Eiweisskörper des Serums für diese Agglutination verantwortlich zu machen sind. Diesbezügliche Versuche mit Normalserum, Eiklar, verdünnter Gelatinelösung ergaben jedoch ein negatives Resultat. Weiterhin war die Möglichkeit zu prüfen, dass die Ausflockung 100°-Bakterien durch Vermittlung von Agglutininen vollzogen wird, die von den Substanzen, die bei der Agglutination normaler Bakterien betheiligt sind, unterschieden werden können. Für diese Annahme hätte die Beobachtung gesprochen, dass sich die Agglutination von 100°-Bakterien um vieles langsamer vollzieht, als diejenige normaler Bakterien. Während nämlich in einem auf 50° temperirten Wasserbade normale Bakterien nach einer Minute selbst bei Anwendung hochgradiger Serumverdünnung zusammengeflockt sind, erfolgt die Agglutination auf 100° erhitzter Culturen oft erst nach einer Stunde. Hierbei kommt es im Gegensatz zur normalen Agglutination nur zur Bildung feinster Flöckchen, die allmählig zu Boden sinken und sich erst hier zu einem fast compacten Klumpen vereinigen, der durch Schütteln nur unvollkommen vertheilt

werden kann. Zur Feststellung der Gleichartigkeit oder Vielheit der Immunkörper bietet die von Ehrlich ausgebildete Methode der selectiven Absorption ein leicht zu handhabendes Mittel. Für den Fall, dass die Agglutination normaler und 100°-Culturen durch getrennte Agglutinine zu Stande kommt, muss ein Immunserum, das durch Eintragen und Abcentrifugiren von normalen Bakterien eines Theiles seines Agglutinins für normale Bakterien beraubt wird, für 100°-Cultur unveränderte Agglutinationswerthe zeigen, und umgekehrt. Versuche, die in dieser Richtung unternommen wurden, ergaben aber das Resultat, dass mit dem Agglutinin für normale Bakterien auch das Agglutinin für 100°-Bakterien in entsprechender Menge absorbirt wird. Der umgekehrte Versuch, durch 100°-Cultur das Agglutinin für normale Bakterien zu binden, ist bereits von Eisenberg und Volk sowie von Scheller angestellt worden und hat zu einem gleichbedeutenden Ergebniss geführt.

Die bisher angeführten Versuche gestatten demnach nur die eine Deutung, dass das Ausflockungsvermögen der Typhusbakterien im Gegensatz zu den bisherigen Angaben eine Eigenschaft ist, die selbst der Einwirkung hoher Temperaturen widersteht.[1]) Die beobachtete Inagglutinabilität, die durch Erhitzen auf 65° hervorgerufen wird, ist nur eine vorübergehende, an gewisse Temperaturen geknüpfte.

Wie verhält es sich nun mit der Inactivirung der Typhusbakterien durch Einwirkung von Mineralsäuren, über die Eisenberg und Volk berichten? Auch in diesem Falle liess sich nachweisen, dass Bakterien, die noch das Immunagglutinin zu binden vermögen, durch Erhitzung auf 100° oder länger dauernde Behandlung mit Säuren ihre Agglutinabilität wieder gewinnen. Die Inactivirung der Bakterien durch Säurewirkung, bei der das Bindungsvermögen erhalten bleibt, ist demnach ebenfalls eine nur scheinbare, durch verschiedene Einflüsse behebbare.

Wie sind nun diese Befunde mit den Beobachtungen früherer Autoren in Einklang zu bringen? Widal und Sicard, Van de Velde, Eisenberg und Volk und Andere konnten durch Erhitzung der Typhusbakterien auf Temperaturen oberhalb von 65° ihre Eigenschaft, durch Immunserum ausgeflockt zu werden, nahezu vollständig vernichten. Ein Blick auf die Tabelle I belehrt uns, dass die Wiederherstellung des Agglutinationsvermögens erst durch andauerndes Erhitzen auf 100° ermöglicht wird. Das abweichende Resultat der genannten Forscher könnte daher dahin erklärt werden, dass dieselben in ihren Versuchen die Wärme nur kurze Zeit einwirken liessen. Nichts destoweniger hielt ich es für geboten, noch nach anderen Erklärungsgründen Umschau zu halten. Ich prüfte deshalb eine grössere Anzahl von Typhusstämmen auf ihr Verhalten gegenüber höheren Temperaturen. Unter 25 Stämmen, die mir

1) Wie mir nach Abschluss des wesentlichen Theiles meiner Arbeit bekannt wurde, hat Dreyer in einer vorläufigen Mittheilung über Versuche mit Bact. coli berichtet, durch die er ebenfalls nach lang dauerndem Erhitzen auf 100° eine Erhöhung des Agglutinationsvermögens der vorher fast inagglutinablen Bakterien nachweisen könnte. Meine Versuche sind durch diese Arbeit nicht beeinflusst worden (s. Dreyer, British med. journ. 1904).

zur Verfügung standen, konnte ich einen bestimmen, der ein von den übrigen abweichendes Verhalten insofern aufwies, als seine Agglutinabilität erst nach mehrstündigem Erhitzen auf 100° und auch dann nur in geringem Umfang zurückkehrte; derselbe Stamm agglutinirte aber, 1 Stunde auf 144° erhitzt, mit einem Immunserum von 20 000 Agglutinineinheiten bis zu einer Serumverdünnung von $^1/_{2000}$. Es wäre nun nicht ausgeschlossen, dass die oben genannten Autoren gerade mit derartigen Typhusstämmen ihre Untersuchungen vorgenommen hatten.

II. Nachweis einer agglutinationshemmenden Substanz in den Bakterien.

Auf welche Einflüsse ist die beschriebene Agglutinationshemmung zurückzuführen? Zunächst lag der Gedanke nahe, dieses Phänomen einfach auf rein mechanische Veränderungen im Gefüge des Bakterienleibes, etwa auf eine Quellung des Protoplasmas zu beziehen. Allein es wäre auf diese Weise unerklärlich, warum die Veränderungen an eine bestimmte Temperatur geknüpft sind. Ausserdem kann diese Annahme über die durch langes Erhitzen auf 100° erfolgende Wiederherstellung des Ausflockungsvermögens keinen Aufschluss geben. Endlich veranlassten analoge Befunde bei Bakterienfiltraten, über die zum Schlusse berichtet werden soll, diesen Gedanken fallen zu lassen.

In zweiter Linie schien es naheliegend, für die beobachteten Erscheinungen eine agglutinationshemmende Substanz verantwortlich zu machen, ein Gedankengang, der durch Vergleich mit analogen Thatsachen bei anderen Immunkörperreactionen und bei der Ausflockung kolloidaler Substanzen seine Richtung empfangen hat.

Vor Allem sei hier an die Versuche von Neisser und Friedemann, sowie Bechhold erinnert, die die Bakterien durch Behandlung mit Bleinitrat, Uranylacetat und anderen Substanzen derartig verändern konnten, dass dieselben durch blosse Einwirkung von sonst nicht fällenden Salzen ausgeflockt wurden. Die genannten Autoren konnten weiter aus den Bakterien eine Substanz extrahiren, die eine Mastixsuspension an der Ausflockung hindert. Aus allen diesen Befunden ziehen Neisser, Friedemann und Bechhold den Schluss, dass die Bakterien einen ausflockungshemmenden Körper enthalten, dessen Wirkung durch das angeführte Verfahren behoben werden kann, so dass sie leichter auszuflocken sind; das Serumagglutinin spielt, wie sie glauben, gewissermaassen die Rolle eines Antagonisten dieses Körpers.

Die Anwesenheit einer agglutinationshemmenden Substanz lässt sich nun durch nachstehenden Versuch wahrscheinlich machen:

Auf 80° erhitzte Typhusbakterien, die durch Immunserum in der Verdünnung 1 : 5 auch nicht spurenweise auszuflocken sind, werden durch wiederholtes Aufschwemmen und Abcentrifugiren mit physiologischer Kochsalzlösung extrahirt. Schliesslich zeigen sie, in der ursprünglichen Menge von Kochsalzlösung suspendirt, vollständige Agglutination bis zu einer Serumverdünnung von 1 : 100. Dieser Versuch gelang in gleichem Sinne durch Waschen in einer Reichel'schen Thonkerze. Dieses Ergebniss gestattet nur eine Deutung: Das hemmende Agens ist aus den Bakterien theilweise extrahirt worden.

III. Charakterisirung der hemmenden Substanz.

Wie ist nun die eigenthümliche Entstehung und Zerstörung des Hemmungskörpers zu erklären, lässt sich derselbe chemisch definiren? Eine Beantwortung dieser Frage war am ehesten durch genaue Beobachtung aller Veränderungen, die die Bakterien durch das Erhitzen erfahren, zu gewinnen. Die mikroskopische Untersuchung ergab zunächst eine Verringerung der Färbbarkeit auf höhere Temperaturgrade erhitzter Bakterien. 80°-Culturen zeigen zahlreiche, stärker lichtbrechende Granula, die sich auch besser mit Farben tingiren. Die 100°-Cultur lässt zahlreiche Bakterientrümmer erkennen, unter denen sich noch viele unbeschädigte Bakterien befinden. Schon die mikroskopische Untersuchung macht also eine Veränderung der Bakterienproteine (denn diese sind wohl die färbbare Substanz) wahrscheinlich, die sich durch verringerte Aufnahmsfähigkeit für Kernfarbstoffe kundgiebt.

Einen weiteren Anhaltspunkt in dieser Richtung giebt die beobachtete Zunahme der Alkalescenz in der Bakterienaufschwemmung unter dem Einfluss hoher Temperaturgrade, wie sie auch bei der Denaturirung der Eiweisskörper auftritt.

Die Vermuthung, dass das Auftreten der Agglutinationshemmung mit Veränderungen der Bakterienproteine parallel geht, macht es nothwendig, die betreffs der Bakterienproteine bekannten Thatsachen einer eingehenderen Betrachtung zu unterziehen.

Die Proteine der Mikroorganismen sind, wie aus zahlreichen Untersuchungen, von denen besonders die von Hoppe-Seyler, Kossel, Brieger, Weyl, Buchner, Nishimura, Galeotti, Ruppel, Bendix, Krawkow, Iwanoff, Schröder hervorzuheben wären, hervorgeht, den Nucleoproteiden zuzurechnen. Von den diesbezüglichen Arbeiten werden uns hier die von Kossel und von Galeotti besonders interessiren. Kossel stellte durch Behandlung mit Alkali aus der Hefe eine schleimig gelöste Substanz dar, die alle Reactionen der Nucleine zeigte. Durch andauerndes Kochen mit Wasser zerfiel diese Substanz in einen Eiweisskörper und Nucleinsäure, letztere liess sich dann noch weiter unter Abspaltung von Purinbasen und Phosphorsäure zerlegen. Galeotti stellte aus dem Bacterium ranicidum ebenfalls durch Verreiben mit Aetzalkalien eine schleimige Lösung her, die ein Nuclein enthielt, dass sich beim Kochen oder durch länger dauernde Alkalieinwirkung zersetzte.

Eigene Untersuchungen ergaben mir nun beim Typhusbakterium analoge Befunde.[1]) Durch Einwirkung von Alkalien wurde aus Typhusculturen eine schleimig gelöste Substanz dargestellt, die die Fällungsreactionen der Nucleine und der Glykoproteide gab. Durch längeres Erhitzen auf 100° verlor die Lösung ihren Schleimcharakter. Für die Zurechnung zu den Nucleinkörpern war der Nachweis von Phosphorsäure unter den Spaltungsproducten maassgebend. Durch 2—3stündiges Kochen mit 5 proc. Salzsäure spaltete die Substanz auch ein Kohlehydrat in

---

1) Ueber die Proteine des Bact. typhi existirt meines Wissens nur eine kurze Notiz in einer Arbeit von Bendix, Deutsche med. Wochenschr. 1903.

geringer Menge ab, dessen Nachweis sowohl durch Reduction als auch durch Reindarstellung mit Phenylhydrazin gelang. Steht nun das Nuclein in einer Beziehung zur Agglutinationshemmung? Folgender Versuch ist im Stande, diese Frage in bejahendem Sinne zu beantworten:

Eine dichte Typhusaufschwemmung wird mit dem fünften Theile einer $^1/_4$ Normalnatronlauge versetzt, gut durchgeschüttelt und sofort wieder neutralisirt (bei längerer Einwirkung lösen sich die Bakterien auf, die Bakterienmembranen fallen aus). Diese Aufschwemmung ist jetzt schleimig geworden und fällt mit Essigsäure oder Salzsäure sofort in fädigen Gerinnseln aus, die sich im Ueberschuss der Salzsäure nur schwer, im Ueberschuss der Essigsäure überhaupt nicht lösen. Die neutralisirte Aufschwemmung wird nun entsprechend verdünnt, sodass die Viscosität wieder normal erscheint und mit Immunserum auf Agglutinationsfähigkeit geprüft. Es erfolgt selbst bei Zusatz von unverdünntem Serum keine Agglutination. Ein Theil der unverdünnten Aufschwemmung wird eine Stunde auf 100° erhitzt. Diese so behandelte Aufschwemmung ist wieder dünnflüssig und zeigt Agglutination bis zu einer Serumverdünnung 1 : 100. Durch die kurze Behandlung mit Alkali sind also ähnlich wie durch Erhitzen auf 65—100° die Bakterien inagglutinabel geworden. Durch Einwirkung von Alkalien wird aber auch, wie oben dargelegt wurde, Nuclein abgespalten. Andauerndes Erhitzen der mit Alkali behandelten Bakterien auf 100° stellt ihre Agglutinabilität wieder her. Andauerndes Erhitzen auf 100° baut auch das Nuclein in bestimmter Weise ab. Aus dieser Betrachtung ergiebt sich der Schluss: Die Hemmung der Bakterienagglutination bei Erwärmen auf bestimmte Temperaturen ist durch Abspaltung des Nucleins aus einer höhermolekularen Substanz (Nucleoproteid) bedingt, die Wiederherstellung des Ausflockungsvermögens ist eine Folge der weiteren Veränderung des Nucleins.

Dass nun das Erhitzen der Bakterien auf 65—90° der Behandlung mit Natronlauge gleichzusetzen ist, beweisen nicht nur die gleichsinnigen Veränderungen des Agglutinationsvermögens, sondern auch ein identisches, physikalisches und chemisches Verhalten. Eine dichte, aber gleichwohl dünnflüssige Bakterienaufschwemmung wird durch Erhitzen z. B. auf 80° ähnlich wie durch Einwirkung von Alkali in eine zäh schleimige Masse verwandelt, die auf Säurezusatz gleichfalls in fadenförmigen Gerinnseln ausfällt. Andauerndes Erhitzen auf 100° macht diese Masse wieder dünnflüssig.

Ist nun der Abbau des Bakteriennucleoproteids und Auftreten und Wiederverschwinden des Hemmungskörpers ein identischer Vorgang, so müssen alle Momente, die für die Spaltung der Nucleoproteide von Belang sind, auch die Agglutinabilität der Bakterien entsprechend beeinflussen. So werden die Nucleoproteide in saurer Lösung durch das Erhitzen rascher hydrolysirt als in neutraler Lösung. Demgemäss fielen auch die Versuche bezüglich der Bakterienagglutination aus.

Es werden immer zwei Röhrchen mit je 5 ccm einer Bakterienaufschwemmung gefüllt und das eine Röhrchen mit 1 ccm $^1/_4$ N - Salzsäure, das andere mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Hierauf kommen sie in ein auf 70° temperirtes Wasserbad. Nach 3 Minuten wird aus beiden Röhrchen eine Probe entnommen, die

saure genau neutralisirt, die andere mit Kochsalzlösung auf das Volumen der ersteren aufgefüllt und mit einer Serumverdünnung von $^1/_{20}$ auf Agglutination geprüft. Es erfolgt in beiden Proben keine Spur von Agglutination. Nach weiteren 3 Minuten werden wieder 2 Proben in gleicher Weise behandelt. Die bei saurer Reaction erhitzte Cultur zeigt jetzt vollkommene Agglutination, die bei neutraler Reaction erwärmte bleibt inagglutinabel. Nach 15 Minuten ist die erstere bereits derartig verändert, dass sie nach dem Neutralisiren spontan zusammenflockt, die letztere ist noch nach stundenlangem Erwärmen inagglutinabel.

Dieser Versuch spricht dafür, dass der zum Auftreten und Wiederverschwinden der Hemmung führende Process in saurer Lösung schon bei niedrigerer Temperatur und beschleunigt vor sich geht. Dieser Process kann nur der Abbau des Proteins sein. Längeres Erhitzen in saurer Lösung führt zu Spontanagglutination, was muthmaasslich die Folge der gänzlichen Zerstörung des „Hemmungskörpers“ ist.

In welcher Beziehung steht nun die agglutinable Substanz zu den Proteinsubstanzen der Bakterien? Nach Galeotti, Carega, Hahn u. A. kommt den Nucleinen die immunisirende Wirkung der Bakterien zu. Wie jedoch die Untersuchungen von E. P. Pick lehren, dürfte es sich in diesem Falle nur um eine Beimengung des wirksamen Körpers handeln, wie ja Eiweisskörper und besonders die Nucleoproteide im Stande sind, Fermente (nach Hammersten das Trypsin, nach Pekelharing das Pepsin) und fermentartige Substanzen zu umschliessen. Speciell für das Bakteriencoagulin, das mit der agglutinablen Substanz identisch sein dürfte, konnte Pick eine Resistenz nachweisen, die den Eiweisskörpern nicht zukommt, ja er konnte es biuretfrei darstellen. Dabei enthielten wirksame Lösungen auch keine Spur einer säurefällbaren Substanz [1]), also auch die biuretfreie Nucleinsäure hat mit dem Agglutinogen nichts zu thun.

IV. Die Wirkungsweise der hemmenden Substanz.

Schliesslich erübrigt noch, den Mechanismus der Agglutinationshemmung zu beleuchten. Bei der Agglutination der Bakterien lassen sich nach den in der Literatur maassgebenden Anschauungen zwei, von einander getrennte Vorgänge unterscheiden, die specifische Bindung des Agglutinins und die eigentliche Ausflockung, die unter Einwirkung von Neutralsalzen vor sich geht. Der erste Akt erfolgt nun bei 80°-Bakterien ungestört, wie Eisenberg und Volk bewiesen haben. Dass aber die Wirkungsweise des Hemmungskörpers nicht etwa auf Bindung des Agglutinins beruht, lässt sich leicht folgendermaassen beweisen:

Auf 80° erhitzte Bakterien werden mit einer Immunserumverdünnung 1:10 versetzt. Es erfolgt keine Agglutination. Hierauf werden die Bakterien

1) Pick erhielt diese Filtrate aus Kochsalzaufschwemmungen 24stündiger Agarculturen. Im Laufe meiner Untersuchungen konnte ich mich gelegentlich davon überzeugen, dass auch Bouillonculturen, die Jahre lang der Autolyse überlassen worden waren, ein hochwirksames Filtrat ergeben, ohne dass nur eine Spur säurefällbarer Substanz nachzuweisen wäre.



ausgeschleudert, die klare Flüssigkeit wird in abgestuften Verdünnungen normalen Bakterien zugesetzt. Sie agglutinirt in wenig verringertem Maasse. Das Agglutinin kann also nicht durch den „Hemmungskörper“ insgesammt gebunden und so seine Reaction mit dem Agglutinogen der 80°-Bakterien verhindert worden sein.

Da also die Reaction zwischen Agglutinogen und Agglutinin nicht gestört ist, so muss der „Hemmungskörper“ dem zweiten, physikalischen Vorgange entgegenwirken, der Ausflockung unter dem Einfluss der Salze. Ohne nun die vielfach noch strittigen Theorien der Ausflockungserscheinungen hier erörtern zu wollen, ist wohl die Rolle der Salze dahin aufzufassen, dass sie auf eine noch nicht mit Sicherheit festgestellte Weise die Oberflächenspannung an den Berührungsflächen der Bakterien und der Flüssigkeit erhöhen, sei es nun, dass sie durch elektrische Entladung auf die Bakterienoberfläche in diesem Sinne einwirken, oder aber, dass sie die Molekularattraction in der Flüssigkeit selbst erhöhen. Es musste daher zunächst die Frage gestellt werden, ob die hemmende Substanz in den Bakterien oder in der freien Flüssigkeit wirksam ist. Zur Klarlegung dieses Punktes wurden dichte Bakterienaufschwemmungen auf 80° erhitzt, hierauf filtrirt und das Filtrat normalen Bakterien zugesetzt. Diese zeigten eine unveränderte oder nur in geringem Maasse verminderte Agglutinationsfähigkeit. Die geringe Herabsetzung des Ausflockungsvermögens dürfte sich zwanglos zum Theil auf Vermehrung der Viskosität, zum Theil auch auf Bindung des Agglutinins durch die agglutinable Substanz in den Filtraten zurückführen lassen. Sie bestand meistens mehr in einer Verzögerung der Agglutination als in einer dauernden Hemmung. Aehnliche Versuche wurden mit verschiedenen Modificationen durchgeführt, so wurde das Filtrat normaler Bakterien auf 80° erhitzt und auf Ausflockungshemmung gegenüber normalen Culturen geprüft, ferner wurden Bakterienfiltrate verwendet, die mittelst Filtration durch Glaspulver gewonnen waren, um dem Einwand zu begegnen, dass der „Hemmungskörper“ etwa durch das Filter zurückgehalten wird. Auch ein aus der Milz dargestelltes Nuclein, weiter das Mucin des Speichels wurden auf Agglutinationshemmung untersucht. In all diesen Versuchen konnte nur hin und wieder eine Verringerung der Agglutinirbarkeit beobachtet werden, und auch da nur in geringem Masse. Der „Hemmungskörper“ kann demnach nur an der Oberfläche der Bakterien, nicht aber in der freien Flüssigkeit wirksam sein.

Weiter liess sich dann feststellen, dass der „Hemmungskörper“ theilweise auch Antagonist der Salzwirkung ist. 80°-Bakterien, die von einer bestimmten Serumverdünnung bei einem Salzgehalt der Lösung von 0,85 pCt. nicht agglutinirt werden, lassen sich von derselben Serumverdünnung bei höherer Salzconcentration vollkommen ausflocken. Bei normalen Bakterien ist ein derartiger Einfluss nach den Resultaten von Eisenberg und Volk nicht festzustellen. (Eine ausführlichere Darstellung dieser noch nicht zum Abschluss gelangten Versuche soll in einer Arbeit, die in einer anderen Richtung unternommen ist, erfolgen.

V. Ausdehnung der Versuche auf andere Bakterien.

Im Vorangehenden ist es wahrscheinlich gemacht, dass die Hemmung auf eine Zustandsphase des Bakterienproteins zurückzuführen ist. Da es nun aus zahlreichen Untersuchungen bekannt ist, dass wahrscheinlich sämmtliche Mikroorganismen ähnlich zusammengesetzt sind, war eine Agglutinationshemmung bei Erhitzung auf höhere Temperaturen auch bei anderen Bakterien vorauszusetzen. Nun existiren betreffs des Choleravibrio Angaben (Eisenberg und Volk, Weil), die die agglutinable Substanz desselben als thermostabile hinstellen, insofern, als ihr Ausflockungsvermögen beim Erhitzen erhalten bleibt. Aus Tabelle II geht nun aber hervor, dass auch für diese Species dieselbe Betrachtungsweise gestattet ist, nur ist hier die Hemmung weniger ausgesprochen, als beim Typhusbakterium. Für den daraus zu folgernden Schluss, dass in den Choleravibrionen der Hemmungskörper in viel geringerer Menge vorhanden ist, würde auch die Beobachtung sprechen, dass Choleravibrionen zur Spontanagglutination neigen.

Es liegt der Gedanke nahe, die Ausflockungsfähigkeit der einzelnen Bakterienspecies mit der Menge der in ihnen enthaltenen Proteine in Zusammenhang zu bringen, was aber noch durch Versuche, die bereits in Angriff genommen sind, zu erweisen sein wird.

Tabelle II.

Agglutination mit Cholerapferdeserum.

Erhitzungsdauer und Temperatur	Serum-Verdünnung						Beobachtungszeit
	1/10	1/100	1/500	1/2000	1/10 000	1/20 000	
Normale Cultur	unvollst.	+	+	+	+	+	Nach 4 Stunden.
Cultur 1 St. auf 60° erhitzt	0	Spur	+	+	+	Spur	„
Cultur 1 St. auf 80° erhitzt	0	0	0	0	0	0	„
Cultur 1 St. auf 100° erhitzt	0	Spur	+	+	+	Spur	„
Normale Cultur	unvollst.	+	+	+	+	+	Nach 24 Stunden.
Cultur 1 St. auf 60° erhitzt	0	+	+	+	+	Spur	„
Cultur 1 St. auf 80° erhitzt	0	+	+	+	0	0	„
Cultur 1 St. auf 100° erhitzt	unvollst.	+	+	+	+	Spur	„

VI. Einfluss von Formalinzusatz auf die durch Erhitzung herbeigeführten Veränderungen der Agglutinabilität.

Der Vollständigkeit halber sei noch der Einfluss von Formalinzusatz auf die Entwicklung der Hemmungszone mitgetheilt. Wie aus der beigefügten Tabelle III zu ersehen ist, hat das Formalin auf den Ablauf des Vorganges eine verzögernde Wirkung. Dies wäre dahin zu erklären, dass das Bakterienprotein eine erhöhte Resistenz gewonnen hat. An Beweiskraft gewinnt diese Vermuthung durch die seit den Untersuchungen von Blum und von Spiro bekannte Thatsache, dass geringe Formalinmengen die Hitzecoagulation der Eiweisskörper zu verhindern vermögen.

Tabelle III.
Die Typhusbakterienaufschwemmung enthält 1% Formalin.

Erhitzungs-Temperatur	Verdünnung ders Typhusimmunserums (Pferd)						Erhitzungs-dauer
	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$	$^1/_{200}$	$^1/_{500}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{2000}$	
80°	+	+	0	0	0	0	1 Stunde.
100°	+	0	0	0	0	0	"
80°	0	0	0	0	0	0	2 Stunden.
100°	0	0	0	0	0	0	"
134°	+	+	Spur	0	0	0	1 Stunde.
144°	+	+	+	+	+	Spur	"

VII. Die Theorie von Joos.

Die bisherige Ausführung bezieht sich auf die Veränderungen erhitzter Bakterien. Joos berichtet über interessante Versuche bezüglich der Einwirkung von erhitztem Serum auf erhitzte Bakterien und stellt im Anschluss daran eine Hypothese auf, die auf den ersten Blick bestechend erscheint. Er differencirt das Agglutinogen in einen thermostabilen und thermolabilen Antheil, die sich mit getrennten Substanzen im Serum verbinden. Gegen die Anschauungen von Joos sind später von Scheller auf Experimente basirte Einwände erhoben worden. Auch Kraus und Joachim kamen in ihren Untersuchungen auf Thatsachen, die sich nur schwer mit der Joos'schen Theorie in Einklang bringen lassen, hatten aber anderseits bedeutsame Befunde, welche wieder zu Gunsten der Vielheit der Immunkörper im Sinne von Joos sprechen. Diese Widersprüche und noch andere eigenartige Beobachtungen liessen eine neuerliche diesbezügliche Untersuchung als nothwendige Aufgabe erscheinen. Im Folgenden sollen die von Joos als Grundlage für seine Theorie angegebenen Versuche der Reihe nach einer experimentellen und kritischen Beurtheilung unterzogen werden, um hierauf die von Joos gezogenen Schlussfolgerungen auf ihre Berechtigung zu prüfen.

Joos findet zunächst (1. Versuch), dass ein durch Injection lebender Culturen erzeugtes Typhuspferdeimmunserum nach stundenlangem Erhitzen auf 60 ° an Agglutinationskraft kaum eingebüsst hat. Dagegen werden die Typhusbakterien durch einstündiges Erwärmen auf 60—62 ° derartig verändert, dass sie sich von dem Serum, welches einen Werth von 50 000 Agglutinineinheiten besitzt, nur bis zu einer Verdünnung von $^1/_{2000}$ agglutiniren lassen. Wirkt nun das erhitzte Serum auf die erhitzten Bakterien ein, so beobachtet man nicht, wie man erwarten würde, denselben Agglutinationswerth wie mit nicht erhitztem Serum, sondern die Agglutination bleibt überall aus. Diese Versuche sollen nach Joos ein Schema für die Wirkungsweise eines jeden Serums der gleichen Herstellungsart sein. Weiterhin hat dann Joos Versuche (2. Versuch) mit Seris angestellt, welche durch Injection von auf 60 ° erhitzten Bakterien gewonnen waren, und behauptet, dass sich solche Sera lebenden und 60°-Bakterien gegenüber in Bezug auf die Agglutinationshöhe gleich verhalten. Ein derartiges Serum, eine Stunde lang auf 60° erhitzt, vermag normale Bakterien in demselben Maasse zusammenzuflocken, wie ein

nicht vorbehandeltes Serum, 60°-Bakterien gegenüber ist es in erhitztem Zustande nur wenig wirksam. Der Fundamentalversuch, der Joos zur Aufstellung seiner Hypothese führte, ist folgender (3. Versuch): Es wird ein durch Injection lebender Bakterien erzeugtes Immunserum mit einer solchen Menge von auf 60° erhitzten Bakterien erschöpft, dass es dieselben nicht mehr zusammenflockt. Ein solches Serum enthält aber noch Agglutinin für lebende Bakterien. Ein ähnlicher Versuch mit einem Serum des 2. Typus (durch Injection 60°-Bakterien dargestellt) zeigt, dass mit dem Agglutinin für erhitzte Bakterien auch das Agglutinin für normale Bakterien verschwindet.

Diese Versuchsergebnisse deutet Joos dahin, dass lebende Bakterien zwei agglutinable Substanzen enthalten, eine thermolabile (α) und eine thermostabile (β), die sich mit differenten Agglutininen im Serum verbinden, und zwar α mit einem thermostabilen Agglutinin (b), β mit einer thermolabilen Substanz (a). Dadurch wird es, wie Joos glaubt, erklärlich, dass erhitztes Serum des 1. Typus, welches nur mehr b-Agglutinin enthält, nicht mehr im Stande ist, erhitzte Bakterien, die nur mehr β-Agglutinogen besitzen, zusammenzuflocken. Ein Serum des 2. Typus ist durch Injection des β-Agglutinogens erzeugt, enthält daher nur a-Agglutinin, woraus sich gleiche Agglutinationswerthe für normale und erhitzte Bakterien ergeben. Was endlich den Umstand anlangt, dass ein solches Serum in erhitztem Zustande erhitzte Bakterien agglutinirt, so stellt Joos für diese Erscheinung eine Hilfshypothese auf.

Kraus und Joachim haben nun Versuch 1 und 2 einer Nachuntersuchung unterzogen, konnten aber das von Joos aufgestellte Schema durchaus nicht bestätigen. So führen sie Fälle an, wo das unerhitzte Serum (es handelt sich um ein Serum des 1. Typus) erhitzte Bakterien überhaupt nicht agglutinirte, dann hatten sie wieder Beobachtungen, wo erhitzte Bakterien durch Einwirkung eines Serums des 1. Typus ausfielen. Ein Unterschied der beiden Serumtypen im Joos'schen Sinne war überhaupt nicht festzustellen. Meine eigenen diesbezüglichen Erfahrungen bringt Tabelle IV.

Tabelle IV.

Typhussera gegen Typhusagarculturen.

Vorbehandlung der Cultur	Verdünnung des Serums								Sera	Vorbehandlung des Serums
	1/10	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1000	1/5000	1/20 000		
1 St. a. 60° erh.	+	0	0	0	0	0	0	0	Edgarserum (Pferd) Typus I. (Inj. leb. Bakt.) A.-W.: 20000 A. E.	Nicht erhitzt.
Lebend	+	+	+	+	+	+	+	+		1 St. a. 60° erh.
1 St. a. 60° erh.	+	0	0	0	0	0	0	0		„
1 St. a 60° erh.	0	part.	+	+	Spur	0	0	0	Elsaserum (Pferd) Typus II. (Inj. 60° Bakt.) A.-W.: 20000 A. E.	Nicht erhitzt.
Lebend	0	0	part.	+	+	+	+	+		1 St. a. 60° erh.
1 St. a. 60° erh.	0	0	0	0	0	0	0	0		„
1 St. a. 60° erh.	part.	+	+	+	+	+	0	0	Gigantserum (Pferd) Typus III. (Inj. v. 80° Bakt.) A. W.: 20000 A. E.	Nicht erhitzt.
Lebend	0	part.	+	+	+	+	+	+		1 St. a. 60° erh.
1 St. a. 60° erh.	0	0	0	Spur	0	0	0	0		„

Sämmtliche Versuche sind mit derselben Culturaufschwemmung ausgeführt.

Die nicht erhitzten Sera agglutiniren lebende Bakterien von der Verdünnung $^1/_{10}$ ab bis zur Verdünnung $^1/_{20000}$. Die Tabelle bestätigt zunächst die Ergebnisse von Kraus und Joachim, indem ein Unterschied der Serumtypen, wie er von Joos behauptet wurde, nicht besteht[1]). Das verschiedene Verhalten der Sera der 60°-Cultur gegenüber hat in anderen Verhältnissen seine Ursache, die im Zusammenhang mit anderen Versuchen, deren Veröffentlichung an anderer Stelle erfolgen wird, erörtert werden sollen. Die Tabelle bringt aber auch eine Erklärung für das paradoxe Resultat des 1. und 2. Versuches von Joos ohne Zuhülfenahme seiner Hypothese. Die Sera sind durch einstündiges Erhitzen auf 60° zwar nicht in ihrem Agglutinationswerth zurückgegangen, die Hemmungszone in hohen Concentrationen hat sich aber in verschiedenem Maasse ausgebreitet, eine Erscheinung, die Joos nicht beachtet hat. Da nun das Erhitzen der Bakterien ihre Agglutinabilität den verschiedenen Seris gegenüber in verschiedenem Maasse herabsetzt, so ist der Fall vorauszusehen, dass die Hemmung des erhitzten Serums bis nahe an den Grenzwerth der Agglutination für erhitzte Bakterien heranreicht. In einem solchen Falle, wie er durch das Elsaserum repräsentirt wird, bleibt eine Wirkung des erhitzten Serums auf erhitzte Bakterien überhaupt aus, oder sie tritt, wie beim Gigantserum, nur dort spurenweise auf, wo die Hemmung des erhitzten Serums nicht mehr in vollem Maasse wirkt und der Grenzwerth für erhitzte Bakterien noch nicht erreicht ist. Das Edgarserum endlich zeigt überhaupt keine ausgesprochene Hemmung, daher vermag es erhitzt und unerhitzt 60°-Bakterien in gleichem Maasse zu agglutiniren. Das bei Versuch 1 von Joos verwendete Serum war also vermuthlich ein in hohen Concentrationen hemmendes, das Serum des 2. Typus war, ähnlich wie das Edgarserum, auch in hohen Concentrationen wirksam. Wir sehen also, dass das Schema von Joos nicht zurecht besteht und das seine Versuchsresultate eine andere Auslegung erlauben. Wie steht es aber mit dem 3. Versuche, der Joos erst zur Aufstellung seiner Theorie führte? Joos nimmt an, dass erhitzte Bakterien dem Serum nur ein Agglutinin (das thermostabile b) zu entziehen vermögen. Scheller hat nun gegen die Schlussfolgerungen von Joos berechtigte Einwände erhoben, vor Allem aber durch Versuche den Nachweis geliefert, dass man durch erhitzte Bakterien auch einem Serum des Typus 1 von Joos das gesammte Agglutinin entziehen kann. Meine eigenen Versuche bestätigen sowohl die Resultate von Joos, als auch diejenigen von Scheller. Dieser scheinbare Widerspruch klärt sich einfach durch die Erwägung, dass ein Serum erhitzten Bakterien gegenüber geringere Agglutinationswerthe hat als gegenüber normalen Bakterien, folglich von einer bestimmten Verdünnung ab nur mehr normale Bakterien agglutiniren kann. Diese Verdünnung kann man aber auch in der Weise

1) Nichtsdestoweniger hat Joos das grosse Verdienst, als erster darauf hingewiesen zu haben, dass Sera, die mit erhitzten Bakterien erzeugt sind, von mit normalen Bakterien erzeugten verschieden sind.



herbeiführen, dass man einen entsprechenden Theil des Agglutinins durch Bakterien absorbirt. Ist diese Erwägung richtig, so muss es gleichgültig sein, ob diese Erschöpfung mit Hilfe normaler oder 60°-Bakterien ausgeführt wird. Tabelle V beweist nun in der That, dass sich dies so verhält.

Tabelle V.

Cultur	Verdünnung				Vorbehandlung des Serums
	1/200	1/500	1/1000	1/2000	
Normal	+	+	part.	Spur	Mit lebenden Bakterien absorbirt.
1 Stunde auf 60° erhitzt	Spur	0	0	0	
Normal	+	+	part.	Spur	Mit 60°-Bakterien absorbirt.
1 Stunde auf 60° erhitzt	Spur	0	0	0	

Ein Pferdetyphusimmunserum der Verdünnung 1 : 50 wird mit je der gleichen Menge einer dichten Agarculturaufschwemmung im Falle I in normalem Zustande, im Falle II nach vorhergehendem einstündigem Erwärmen der Cultur auf 60° versetzt. Hierauf werden in beiden Fällen die Bakterien ausgeschleudert, die restirende klare Flüssigkeit wird auf ihr Agglutinationsvermögen gegenüber normalen und auf 60° erhitzten Bakterien geprüft.

VIII. Versuche mit Bakterienfiltraten.

Die bisher angeführten Versuche können der Joos'schen Theorie keinesfalls als Grundlage dienen. Anders ist es mit den Filtratversuchen von Kraus und Joachim, welche, wie es auf den ersten Blick scheint, eine auffallende Bestätigung der Joos'schen Anschauungen bringen. Kraus und Joachim konnten nämlich aus Bakterienculturen präcipitirende Filtrate gewinnen, die sich in vielen Fällen als thermolabil erwiesen, während ein anderer Theil die von E. P. Pick behauptete Widerstandsfähigkeit gegenüber höheren Temperaturen erkennen liess. Kraus und Joachim machten weiterhin die Beobachtung, dass ein grosser Theil der thermolabilen Filtrate mit auf 60° erhitztem Serum unter Niederschlagsbildung reagirte, während die Mehrzahl der thermostabilen Filtrate einem solchen Serum gegenüber unwirksam war. Diese Befunde führten die erwähnten Autoren dazu, die Joos'sche Theorie vorläufig zu acceptiren, da man die Erscheinungen der Agglutination und der Präcipitation als identischen oder wenigstens wesensgleichen Vorgang auffassen kann. Das von Kraus so oft mit Erfolg angewandte Princip, die bei der Agglutination erhobenen Befunde auf das Gebiet der Präcipitation zu übertragen, führte mich nun dazu, zwischen dem Verhalten der Bakterien und den aus ihnen hergestellten Filtraten einen Vergleich zu ziehen. Wie vorher dargelegt wurde, büssen die Bakterien ihre Agglutinabilität durch Erwärmen auf 65° ein, gewinnen aber ihr Ausflockungsvermögen nach langem Erhitzen auf 100° wieder. Es lag nun der Gedanke nahe, ein gleiches Verhalten bei den thermolabilen Filtraten zu vermuthen. Zahlreiche in dieser Richtung unternommene Versuche ergaben eine voll-

ständige Bestätigung dieser Schlussfolgerung. In Tabelle VI ist unter anderen Versuchen ein derartiges Verhalten dargestellt. Als Ursache für diese Erscheinungen ist ähnlich wie bei den Bakterienversuchen die Gegenwart eines „Hemmungskörpers“ anzunehmen, und alles diesbezüglich Gesagte gilt auch für die Filtrate, wenn man von der Vorstellung ausgeht, dass ein Filtrat zum Theil aus einer Suspension der kleinsten Bakterientrümmer, zum Theil aus einer Lösung der Bakterienbestandtheile zusammengesetzt ist. Diese Vorstellung kann auch eine Erklärung der Variabilität der Filtrate vermitteln.

Kraus und Joachim konnten nämlich constatiren, dass Kochsalzagarfiltrate in der Mehrzahl der Fälle thermolabil waren, während Bouillonfiltrate sich thermostabil verhielten. Diese Erscheinung dürfte ihren Grund in den Mengenverhältnissen zwischen Präcipitinogen und hemmender Substanz haben, ähnlich, wie z. B. das Typhusbakterium thermolabil, der Choleravibrio thermostabil erscheint. Das Verhältniss zwischen Präcipitinogen und hemmender Substanz kann nun durch mannigfache Umstände, als welche besonders Alkalescenz des Nährbodens, Grad der Autolyse in der Cultur in Rechnung zu setzen sind, variirt werden. Dass auch die Wahl des Filters hierfür von Belang ist, was auch schon Kraus und Joachim erwähnen, wird wohl am besten durch die Thatsache illustrirt, dass wohl kaum zwei Filtrate gleichen Ursprunges in demselben Grade präcipitiren.

So konnte ich auch im Allgemeinen feststellen, dass wiederholt benutzte Filter oft thermolabile Filtrate liefern, während ungebrauchte Filter thermostabile oder unwirksame Filtrate in der Mehrzahl der Fälle erzeugen. Ist die Behauptung richtig, dass es auf das Verhältniss zwischen Präcipitinogen und hemmender Substanz ankommt, so müssen sich zwischen thermostabilen und thermolabilen Filtraten Uebergänge finden. Tabelle VI bestätigt dies auch.

Tabelle VI.

1. Bouillonfiltrat (12 Tg.).

1 ccm Filtrat nicht erhitzt + 1 ccm Immunserum: Niederschlag.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 60° erhitzt + 1 ccm Immunserum: kein Niederschlag.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 100° erhitzt + 1 ccm Immunserum: Niederschlag.

2. Agarfiltrat (48 St.).

1 ccm Filtrat nicht erhitzt + 1 ccm Immunserum: Niederschlag.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 60° erhitzt + 1 ccm Immunserum: Spur v. Niederschlag.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 100° erhitzt + 1 ccm Immunserum: Niederschlag.

3. Bouillonfiltrat (4 Tg.).

1 ccm Filtrat nicht erhitzt + 1 ccm Immunserum: Niederschlag $^1/_{20}$.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 60° erhitzt + 1 ccm Immunserum: Spur v. Niederschlag.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 80° erhitzt + 1 ccm Immunserum: Spur v. Niederschlag.
1 ccm Filtrat d. 1 St. a. 100° erhitzt + 1 ccm Immunserum: Niederschlag $^1/_{40}$.

Die Filtratversuche standen 24 Stunden bei Brutschranktemperatur, weitere 24 Stunden bei Zimmertemperatur, so dass sich die vermerkten Resultate auf eine Beobachtungszeit von 48 Stunden beziehen. Es fiel

weiters noch auf, dass die 100°-Filtrate in der Regel den Niederschlag rascher ausfallen liessen, was in einer verminderten Viscosität der Lösung seine Erklärung finden dürfte.

Dass für die Reaction eines Filtrates auch die individuelle Beschaffenheit des zugesetzten Serums von Belang ist, beweist die Tabelle VII.

Tabelle VII.

1. Bouillonfiltrat (Stamm 11).

1 ccm nicht erhitztes Filtrat + 1 ccm Gigantserum: Niederschlag $^1/_{40}$.
1 ccm d. 1 St. a. 60° erhitztes Filtrat + 1 ccm Gigantserum: Niederschlag $^1/_{40}$.
1 ccm d. 1 St. a. 100° erhitztes Filtrat + 1 ccm Gigantserum: Niederschlag $^1/_{40}$.
1 ccm nicht erhitztes Filtrat + 1 ccm Edgarserum: Kein Niederschlag.
1 ccm auf 60° erhitztes Filtrat + 1 ccm Edgarserum: Kein Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 100° erhitztes Filtrat + 1 ccm Edgarserum: Kein Niederschlag.
1 ccm nicht erhitztes Filtrat + 1 ccm Elsaserum: Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 60° erhitztes Filtrat + 1 ccm Elsaserum: Kein Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 100° erhitztes Filtrat + 1 ccm Elsaserum: Niederschlag.

2. Bouillonfiltrat (Stamm 3).

1 ccm nicht erhitztes Filtrat + 1 ccm Gigantserum: Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a 60° erhitztes Filtrat + 1 ccm Gigantserum: Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 100° erhitztes Filtrat + 1 ccm Gigantserum: Niederschlag.
1 ccm nicht erhitztes Filtrat + 1 ccm Edgarserum: Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 60° erhitztes Filtrat + 1 ccm Edgarserum: starke Trübung.
1 ccm d. 1 St. a. 100° erhitztes Filtrat + 1 ccm Edgarserum: Niederschlag.
1 ccm nicht erhitztes Filtrat + 1 ccm Elsaserum: Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 60° erhitztes Filtrat + 1 ccm Elsaserum: Spur v. Niederschlag.
1 ccm d. 1 St. a. 100° erhitztes Filtrat + 1 ccm Elsaserum: Niederschlag.

Als maassgebende Factoren für das Verhalten der Sera dürften wohl die Präcipitationsfähigkeit, der Umfang ihrer Hemmung (durch Agglutination zu ermitteln) und ihre Herstellungsart[1]) von Einfluss sein.

Einer Aufklärung bedarf noch die Beobachtung von Kraus und Joachim, dass erhitztes Serum mit thermolabilen Filtraten in der Regel unter Niederschlagsbildung reagirt, nicht aber mit thermostabilen Filtraten. Dieser Befund war es vornehmlich, der diese beiden Forscher dazu bestimmte, an der durch andere Versuche in Frage gestellten Joos'schen Hypothese vorläufig noch festzuhalten. Meine eigenen Versuche waren nicht im Stande, diese Erscheinung befriedigend aufzuklären; dass jedoch auch hierbei die individuelle Beschaffenheit des Serums eine Rolle spielt, lehrt folgender Versuch:

Tabelle VIII.

Agarfiltrat (48 St.) thermolabil.

1 ccm Filtrat + 1 ccm Gigantserum d. 1 St. a. 60° erhitzt: Niederschlag.
1 ccm Filtrat + 1 ccm Edgarserum d. 1 St. a. 60° erhitzt: Niederschlag.
1 ccm Filtrat + 1 ccm Elsaserum d. 1 St. a. 60° erhitzt: Kein Niederschlag.

---

1) Die Sera besitzen, je nachdem sie mit lebenden, 60°- oder 100°-Bakterien erzeugt sind, verschiedene Eigenschaften, was, wie schon erwähnt, andernorts mitgetheilt und in Anlehnung an Versuche von Obermayer und Pick (s. Wiener klin. Wochenschr. 1903) beleuchtet werden soll.

Nun sei es noch gestattet, auf die Eingangs erwähnten Versuche von Kraus und Joachim zurückzukommen. Diese Autoren machten nämlich die Erfahrung, dass eine Typhuscultur mitunter nach 1stündigem Erhitzen auf 60° vollständig inagglutinabel geworden ist, manchmal wieder einen grösseren oder geringeren Theil ihres Ausflockungsvermögens eingebüsst hat. Dieses Verhalten konnte ich in vielen Fällen bestätigen und sah mich daher, um Vergleichswerthe für verschiedene Sera zu erhalten, gezwungen, derartige Versuche immer mit derselben Culturaufschwemmung vorzunehmen. Eine Erklärung für diesen Vorgang bietet die Ueberlegung, dass die Inactivirung der Bakterien, wie es oben bewiesen worden ist, von dem Abbau ihrer Proteine abhängig ist. Dieser Abbau wird in seinem Umfange von kleinen Schwankungen der Alkalescenz und des Salzgehaltes des Mediums abhängig sein, wie wir es z. B. bezüglich der Coagulation der Eiweisskörper wissen, die aus vielen Gründen hier zum Vergleich herangezogen werden kann. So giebt es kaum zwei Sera derselben Species, die einen genau übereinstimmenden Coagulationspunkt besitzen, ohne dass man deswegen berechtigt wäre, die homologen Eiweisskörper der verschiedenen Sera von einander zu differenziren. Dasselbe wird wohl auch für die Inactivirung der Bakterien gelten dürfen, bei der auch nur kleine Differenzen der Inactivirungstemperatur festzustellen sind.

IX. Schlussfolgerungen.

In vorangehender Untersuchungsreihe ist, wie ich glaube, der Beweis erbracht worden, dass die Annahme eines complexen Baues der agglutinablen sowie präcipitablen Substanz zur Erklärung der Vorgänge nicht nothwendig ist. Die für das Agglutinogen und Präcipitinogen charakteristische Eigenschaft ist die specifische Bindung und Erzeugung von specifischen Immunsubstanzen im Thierkörper, die Ausflockung selbst ist ein secundärer Vorgang, der durch mannigfache Einflüsse gehemmt werden kann.

Die hier beschriebene Widerstandsfähigkeit der agglutinablen Substanz gegen hohe Temperaturen ist mit der von E. P. Pick bewiesenen Resistenz des Coagulins der Bakterienfiltrate in Parallele zu stellen und liefert ein neues Argument für die von Paltauf und Kraus behauptete Wesensgleichheit der Agglutination und Präcipitation.

Von praktischer Wichtigkeit ist vielleicht die aus den mitgetheilten Versuchen erwachsende Erkenntniss, dass inagglutinable Bakterien durch gewisse Eingriffe agglutinabel gemacht werden können. Die Serodiagnostik der Bakterien konnte bisher auf viele Gruppen von Mikroorganismen keine Anwendung finden, weil dieselben durch specifische Sera gar nicht oder nur in ganz geringem Umfange agglutinirt werden. Nun ist es möglich, dass die Inagglutinabilität dieser Bakterien durch ähnliche Verhältnisse bedingt ist, wie sie hier beschrieben wurden. Für die Gruppe der Kapselbakterien ist es mir bereits gelungen, diese Vermuthung zu beweisen, und eine Eintheilung derselben auf Grund der Serumdiagnose ist in Angriff genommen. Aber auch die Inagglutinabilität einzelner Stämme einer gut agglutinirenden Species mag zum Theil auf ähnliche

Einflüsse zurückzuführen sein, und es würde hier die Beseitigung der Agglutinationshemmung ebenfalls eine Erweiterung der praktischen Anwendung der Serodiagnostik bedingen.

Eine ähnliche Betrachtungsweise, wie sie hier bezüglich der Hemmung der Bakterienagglutination und Präcipitation dargelegt ist, liesse sich vielleicht auch auf analoge Beobachtungen bei der Serum- und Eiweisspräcipitation ausdehnen. So führen Obermayer und Pick die von ihnen und von Eisenberg beobachtete hemmende Wirkung erhitzter präcipitabler Substanz auf das specifische Immunserum auf die Gegenwart zweier „Hemmungskörper" zurück, und es wäre zu untersuchen, ob sich dieselben in der hier beschriebenen Weise charakterisiren lassen.

X. Zusammenfassung.

1. Die Typhusbakterien erleiden durch Erwärmen auf 65—90° eine Einbusse ihres Ausflockungsvermögens. Fortgesetztes Erhitzen auf 100° stellt ihre Agglutinabilität wieder her. Erhitzen auf Temperaturen über 100° (134°, 144°) ist nicht im Stande, dieselbe zu vernichten.

2. Das vorübergehende Schwinden der Agglutinabilität ist auf die Gegenwart einer „hemmenden" Substanz in den Bakterien zu beziehen, als welche sich das aus dem Bakteriennukleoproteid abgespaltene Nuklein erwies; der Abbau dieses Nukleins stellt die Agglutinabilität wieder her.

3. Die hemmende Wirkung des Nukleins kann durch Zusatz einer concentrirteren Salzlösung theilweise behoben werden.

4. Ein analoges Verhalten lässt sich auch bei anderen Bakterien (Choleravibrionen) nachweisen.

5. Formalinzusatz zu den Bakterien verschiebt die dargestellten Verhältnisse bezüglich der Erhitzungstemperatur und Erhitzungsdauer.

6. Die von Kraus und Joachim beschriebenen thermolabilen Bakterienfiltrate lassen sich durch andauerndes Erhitzen reactiviren. Als Ursache für diese Erscheinung sind dieselben Vorgänge anzusprechen, die die analoge Hemmung der Bakterienagglutination bedingen.

7. Die Theorie von Joos lässt sich experimentell widerlegen, die Versuche, welche ihr als Grundlage dienen, erlauben eine andere Auslegung.

Literatur.

Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie. 1904.
Behring, Beiträge zur experimentellen Therapie. 1904.
Bendix, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
Blum, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 22. (1896.)
Biltz, Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Göttingen math.-physik. Kl. 1904.
Derselbe, Zeitschr. f. physik. Chemie. 1904.
Biltz, Much u. Siebert, Beiträge zur experimentellen Therapie. 1905.
Brieger, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. IX.
Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890.
Carega, Centralbl. f. Bakt. 1903.
Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. 1902.

Eisenberg u. Volk, Zeitschr. f. Hygiene. 1902.
Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. (1898.)
Hahn, Journ. of Physiol. Bd. 23. (1898.)
Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 19. (1893.)
Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungeg. S. 500.
Iwanoff, Beitr. z. chem. Physiologie u. Path. 1902.
Joos, Centralbl. f. Bakt. Bd. 34. (1903.)
Kirstein, Zeitschr. f. Hyg. 1904.
Kossel, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 3. (1879) u. Bd. 4. (1880).
Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1897.
Kraus u. Joachim, Centralbl. f. Bakt. 1904.
Krawkow, Wratsch 1902.
Landsteiner u. Jagic, Münch. med. Wochenschr. 1903 u. 1904 und Wiener klin. Wochenschr. 1904.
Neisser u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1903 u. 1904.
Nicolle, Ann. de l'Inst. Past. 1898.
Nishimura, Arch. f. Hyg. Bd. 18.
Obermeyer u. Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1903 u. 1904.
Paltauf, Deutsche med. Wochenschr. 1903.
Peckelharing, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 22. (1896.)
Pick, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902.
Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 26. (1898.)
Scheller, Centralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. H. 3 u. 5.
Schröder, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1902.
Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. (1900.)
Van de Velde, Bull. Ac. R. Med. Belg. 1897.
Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. 1903.
Weil, Centralbl. f. Bakt. 1904.
Weyl, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
Widal u. Sicard, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897.
Dieselben, Compt. rend. Soc. Biol. 1897.
Winterberg, Zeitschr. f. Hyg. 1899. Bd. 32.
Zangger, Centralbl. f. Bakt. 1903 u. 1905.

XXXVII.

Aus dem staatl. serotherapeutischen Institute in Wien.

Ueber den Einfluss der chemischen Zusammensetzung des Nährbodens auf die Immunkörper.

1. Theil.

Beeinflussung des Agglutinogens.

Von

Dr. **Karl Glaessner.**

Wenn man die ungeheure Literatur der letzten Jahre, die sich mit dem Agglutinationsphänomen beschäftigt, überblickt, so fällt es auf, wie wenig Aufmerksamkeit bis jetzt der Frage gewidmet wurde, wie die rein chemische Zusammensetzung des Nährbodens durch die damit einhergehende Veränderung der Körpersubstanzen der Bakterien auf die Grösse und den Charakter der Agglutination einwirkt. In der jüngst erschienenen umfassenden Monographie Paltauf's (1) finden sich nur ganz vereinzelte spärliche Angaben über derartige Versuche. Es lag daher nahe, in dieser Richtung Untersuchungen anzustellen, zumal da wir aus den zahlreichen Mittheilungen über die Wirkung der Hitze auf Bakterien (und Immunsera), ferner über die Rolle der Salze bei dem Agglutinationsvorgang, direct auf das in Rede stehende Problem gewiesen werden. Ferner scheint ja nach den grundlegenden Versuchen von Kraus (2), Pick (3), Wassermann (4), Rostoski (5) und durch die Angaben von Joos (6), Friedberger (7) und Eisenberg und Volk (8) eine mehr chemische Auffassung des Agglutinationsprocesses hervorzutreten und daher die Berücksichtigung aller chemischen Factoren, die mit dem Phänomen zu thun haben, unerlässlich.

In der Literatur ist u. A. die Angabe von Kirstein (9) bemerkenswerth, der auf eiweissfreien Nährböden eine Spontanagglutination beobachtete, ohne dass es ihm gelang, eine dauernd agglutininunempfindliche Bakterienrasse zu erzeugen. Dann existiren Versuche von Zinno (10), der in methodischer Weise allerdings nur bezüglich der Toxinbildung den Einfluss verschiedener Nährsubstrate bei Diphtherie- und Tetanusbacillen studirte. In jüngster Zeit hat sich Passini (11) um die Frage des Zusammenhanges zwischen Nährsubstrat und Agglutinationsvorgang bei den anaëroben Bakterienarten (Gasphlegmone nnd B. putrificus) verdient ge-

macht. Er fand, dass auf eiweisshaltigen aber zuckerfreien Nährböden gewachsene Putrificusstämme im Stande sind, Agglutinine für den B. putrificus sowohl als für den Bacillus der Gasphlegmone zu erzeugen, falls dieselben auch auf zuckerfreien Nährböden gewachsen sind, dass dagegen auf zuckerhaltigen Nährböden gewachsene Gasphlegmone-Bacillen nicht von Putrificus-Immunserum agglutinirt werden. Der B. putrificus liefert also ein Immunserum, dass Partial- oder Nebenagglutinine für den Gasphlegmone-Bacillus besitzt, wenn derselbe sich in analogem Stoffwechsel befindet.

Sieht man noch von in den zahllosen Arbeiten und Mittheilungen über den Werth der Serodiagnostik, die seit der Gruber'schen Entdeckung der Agglutinine erschienen sind, niedergelegten unwesentlichen Aenderungen der benutzten Bakterienculturen ab, so ist damit die bekannte Literatur über ein so wichtiges Problem, wie es das Verhältniss zwischen Nährlösung und Immunkörperbereitung ist, erschöpft.

Meine eigenen Versuche hatten den Zweck, in methodischer Weise die Beeinflussung der Immunkörperbildung durch Variation des Nährsubstrats zu studiren. In der vorliegenden ersten Mittheilung gedenke ich die Ergebnisse bezüglich der Agglutinine zu bringen.

I. Methodik.

Als Nährlösungen dienten drei Reihen von Cultursubstraten, von denen die erste den Stickstoff nur in Form von Aminosäuren, die zweite als Wittepepton, die dritte als Eiweiss enthielt. Auf diese Weise wurde die Abhängigkeit der Agglutinogen- bezw. der Agglutininbildung vom Eiweiss und seinen Spaltungsproducten im Nährboden ermittelt. In einer zweiten Versuchsanordnung wurde der Einfluss des Zuckers studirt und den Pepton- bezw. Eiweissnährböden dieses Substrat hinzugefügt. Sonst enthielten die Nährlösungen noch Salze und zwar Natriumchlorid, phosphorsaures Kalium und Soda in entsprechender Menge, um schwache Alkalinität zu erzielen. Die Culturen wurden von erprobten Stämmen angelegt. So kamen Bact. typhi und Bact. coli zur Untersuchung. Ferner wurde, um jeden Zusatz von Agarnährboden zu vermeiden, von Lösung zu Lösung abgeimpft und erst jene Bakterien zu Versuchen herangezogen, die schon eine Reihe von Passagen durch den betreffenden Nährboden durchgemacht hatten. Es stellten sich die Nährlösungen folgendermaassen dar:

a) Zuckerfreie Nährlösungen.

I. Aminosäuren-Nährlösung.

Asparagin	4 g	Tyrosin[1])	2 g
Kochsalz	5 g	Kochsalz	5 g
Milchsaures Ammoniak	6 g	Milchsaures Ammoniak	6 g
Kaliumphosphat	2 g	Kaliumphosphat	2 g
Glycerin	40 g	Glycerin	40 g
Aqua destillata	1000 g	Aqua destillata	1000 g
(Sodazusatz.)		(Sodazusatz.)	

1) Ein Theil des Tyrosins fällt beim Stehen wieder aus.

II. Wittepepton-Nährlösung.		III. Eiweiss-Nährlösung.	
Wittepepton	10 g	Ovalbumin	10 g
Kaliumphosphat	2 g	Kaliumphosphat	2 g
Kochsalz	5 g	Kochsalz	5 g
Aqua destillata	1000 g	Aqua destillata	1000 g
(Sodazusatz.)		(Sodazusatz.)	

b) Zuckerhaltige Nährlösungen.

IV. Wittepepton-Glucose.		V. Ovalbumin-Glucose.	
Wittepepton	10 g	Ovalbumin	10 g
Glucose	5 g	Glucose	5 g
Kaliumphosphat	2 g	Kaliumphosphat	2 g
Kochsalz	5 g	Kochsalz	5 g
Aqua destillata	1000 g	Aqua destillata	1000 g
(Sodazusatz.)		(Sodazusatz.)	

Namentlich bei den zuckerhaltigen Nährlösungen ist der Sodazusatz sehr wichtig wegen der sich bildenden Säure, es muss daher stets auf leichte Alkalescenz der Nährflüssigkeiten geachtet werden.

In sämmtlichen Nährlösungen gediehen die Culturen von Bact. typhi und Bact. coli in 1—3 Tagen, wenn auch nicht überall gleich üppig. Das intensivste Wachsthum wurde in zuckerhaltigen und Wittepepton-Nährlösungen erzielt.

Die Sterilisation der Nährlösungen erfolgte in strömendem Wasserdampf. Die Eiweisslösungen wurden pukalisirt.

II. Nährsubstrat und Agglutinogen.

a) Agglutinabilität.

Die in den verschiedenen Nährlösungen gewachsenen Bakterien (Typhus, Lab.-Stamm 3, Coli) wurden abcentrifugirt und in sterile 0,9 proc. Kochsalzlösung aufgeschwemmt und so gleichartige und gleich starke Emulsionen erzeugt, die Prüfung des Agglutinogengehalts wurde mittelst dreier hochwerthiger Pferdeimmunsera Gigant und Edgar für Typhus, Ebroin für Coli vorgenommen.

1. Agglutinationsversuch: Gigantserum — Typhusbacillen (Stamm 3).

Grad der Verdünnung des Immunserums	Asparagin-Bakterien	Tyrosin-Bakterien	Pepton-Bakterien	Eiweiss-Bakterien	Pepton-Zucker-Bakterien	Eiweiss-Zucker-Bakterien	Agar-Bakterien
1 : 100	+	+	+	+	+	+	+
1 : 200	+	—	+	+	+	+	+
1 : 500	+	—	+	+	+	+	+
1 : 1000	+	—	+	+	+	+	+
1 : 2000	—	—	+	+	+	+	+
1 : 5000	—	—	—	+	—	+	+
1 : 10000	—	—	—	—	—	—	—

Die Agglutination wurde mit je 1 ccm Bakterienaufschwemmung und 1 ccm Serumlösung vorgenommen. Die Flüssigkeiten kamen auf 2 Stunden in ein Wasserbad, das auf 45° temperirt war und wurden dann 24 Stunden in der Kälte belassen. Es wurde nur deutliche Ausflockung, die nach dem Schütteln des Gläschen die Flüssigkeit nicht trübte, als Reaction angenommen.

2. Agglutinationsversuch: Edgarserum — Typhusbacillen (Stamm 3).

Grad der Verdünnung des Immunserums	Asparagin-Bakterien	Tyrosin-Bakterien	Pepton-Bakterien	Eiweiss-Bakterien	Pepton-Zucker-Bakterien	Eiweiss-Zucker-Bakterien	Agar-Bakterien
1 : 100	+	+	+	+	+	+	+
1 : 200	+	+	+	+	+	+	+
1 : 500	+	—	+	+	+	+	+
1 : 1000	—	—	+	+	+	+	+
1 : 2000	—	—	+	+	+	+	+
1 : 5000	—	—	—	+	—	+	+
1 : 10000	—	—	—	—	—	—	—

3. Agglutinationsversuch: Coli-Immunserum — Coli bact. (Ebroin).

Grad der Verdünnung des Immunserums	Asparagin-Bakterien	Tyrosin-Bakterien	Pepton-Bakterien	Eiweiss-Bakterien	Pepton-Zucker-Bakterien	Eiweiss-Zucker-Bakterien	Agar-Bakterien
1 : 100	+	+	+	+	+	+	+
1 : 200	+	—	+	+	+	+	+
1 : 500	—	—	+	+	+	+	+
1 : 1000	—	—	+	+	+	+	+
1 : 2000	—	—	—	+	+	+	+
1 : 5000	—	—	—	+	—	+	—
1 : 10000	—	—	—	—	—	—	—

Aus den angeführten 3 Versuchen geht hervor, dass die Bildung des Agglutinogens ziemlich deutlich von der Art des N-Gehalts im Nährsubstrat abhängig ist. Auf Aminosäuren-Nährböden wird nur wenig Agglutinogen gebildet (Verd. 1:500 bei Asparagin, 1:100 bei Tyrosin), auf Pepton und Zuckerpepton reichlicher (1:2000), am reichlichsten bei Gegenwart von Eiweiss bezw. Eiweiss und Zucker in der Nährflüssigkeit (1:5000).

Es ist damit der Gehalt des Nährbodens an Eiweiss für die Bildung des Agglutinogens am günstigsten, Peptonnährböden lassen weniger, Aminosäuren-Nährböden am wenigsten Agglutinogen entstehen; Zuckergehalt der Nährlösung scheint die Bildung des Agglutinogens kaum zu beeinflussen.

Um einen Einblick in das Bindungsvermögen der auf den verschiedenen Nährböden gewachsenen Bakterienagglutinogenen gegen ein ausgewerthetes Agglutinin (Edgar-Serum) zu gewinnen, wurde ausserdem

noch nach dem Vorgang von Castellani (12) und Eisenberg und Volk (8) ein Bindungsversuch angestellt, der ergab, dass sich grössere Differenzen in der Bindungsfähigkeit bei den einzelnen Bakterienmodificationen nicht zeigten.

4. Bindungsversuch.

Je 10 ccm Edgarserum (1:100) wurde mit je 10 ccm einer Bakterienaufschwemmung versetzt, bis Agglutination eingetreten war, abcentrifugirt, und sodann der Agglutinationswerth der klaren Flüssigkeit gegen Aufschwemmung von Bakterien (auf Agar gewachsen) geprüft. Es ergaben sich bezüglich des Absorptionsvermögens bei den auf den verschiedenen Lösungen gewachsenen Bakterien keine deutlichen Unterschiede.

b) Agglutininbildung.

Mit den auf den oben angeführten Nährlösungen gewachsenen Culturen wurden sowohl für Bac. typhi als für Bact. coli Kaninchen immunisirt. Es wurde in folgender Weise vorgegangen. Die Culturen wurden 3 Tage im Brutschrank gehalten, bis ein möglichst gleichmässiges Wachsthum erzielt war; sodann wurden die Lösungen 2 Stunden bei 56° erhitzt und

1. Agglutinationsversuch: Typhusbacillen (Stamm 3).

Grad der Verdünnung	I.	II.	III.	IV.	V.	VI	VII.
1 : 10	+	+	+	+	+	+	+
1 : 100	+	+	+	+	—	—	+
1 : 200	+	+	+	+	—	—	+
1 : 500	+	+	+	+	—	—	+
1 : 1000	+	—	+	+	—	—	+
1 : 2000	—	—	+	+	—	—	+
1 : 5000	—	—	—	+	—	—	—
1 : 10000	—	—	—	—	—	—	—

2. Agglutinationsversuch: Coli-Bakterien.

Grad der Verdünnung	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
1 : 10	+	+	+	+	+	+	+
1 : 100	+	+	+	+	+	+	+
1 : 200	+	+	+	+	—	—	+
1 : 500	+	+	+	+	—	—	+
1 : 1000	+	+	+	+	—	—	+
1 : 2000	—	—	+	+	—	—	+
1 : 5000	—	—	—	+	—	—	—
1 : 10000	—	—	—	—	—	—	—

I. = Serum von Kaninchen, die mit Asparagin - Bakterien immunisirt wurden,
II. = „ „ „ „ „ Tyrosin- „ „ „
III. = „ „ „ „ „ Pepton- „ „ „
IV. = „ „ „ „ „ Eiweiss- „ „ „
V. = „ „ „ „ „ Pepton-Zucker- „ „ „
VI. = „ „ „ „ „ Eiweiss-Zucker- „ „ „
VII. = „ „ „ „ „ Agar- „ „ „

sodann Kaninchen von mittlerer Grösse intraperitoneal injicirt. Begonnen wurde mit 1 ccm der Bakterienlösung, in der 2. Woche wurden 2 ccm, in der 3. Woche und 4. Woche je 5 ccm injicirt. Die Thiere ertrugen die Injectionen sehr gut; ich hatte nur wenige Todesfälle bei den Thieren zu verzeichnen. 8 Tage nach der letzten Injection wurde aus der Ohrvene Blut entnommen und das Serum auf seinen Agglutiningehalt untersucht.

Betrachten wir die vorstehenden Tabellen, so ergeben sich daraus zwei äusserst bemerkenswerthe Befunde. Die auf Aminosäuren gewachsenen Bakterien, welche relativ wenig Agglutinogen enthielten — wie aus dem vorigen Abschnitt ersichtlich —, vermögen ziemlich viel Agglutinin zu bilden (I, II) (1:1000). Das stimmt mit den Beobachtungen von Burton und Vaughan (13) überein, dass Agglutinirbarkeit und Agglutinogengehalt nicht parallel zu gehen braucht. Weit interessanter ist dagegen der zweite Befund, dass auf zuckerhaltigen Nährlösungen gewachsene Culturen (V, VI) nur äusserst wenig Agglutinin zu bilden im Stande sind. Für diese Beobachtung, die in einer ganzen Reihe von Versuchen erhärtet wurde, geben uns die gegenwärtig herrschenden Theorien meiner Ansicht nach keine genügende Erklärung. Analogien sind wohl in der Arbeit von Passini (11) zu finden, ferner in der Beobachtung Auerbachs (14), dass Zucker die Bildung Gelatine verflüssigender Enzyme von Seiten der Bakterien verhindert, wie die mehrfachen Angaben, dass Zuckerzusatz die Virulenz der Staphylokokken, Streptokokken, Diphtheriebacillen schädigt.

Um den Ursachen der auffallenden Thatsache, dass die Zuckerbakterien ziemlich wirkungslose Immunsera erzeugen, nachzugehen, konnte angenommen werden, dass die durch Zucker-Bakterien erzeugten Immunsera vielleicht nur wieder auf Zucker-Bakterien agglutinirend wirken. (R. Cole) (15). Das ist jedoch, wie aus folgendem Versuch ersichtlich, nicht der Fall.

3. Agglutinationsversuch.

Typhusbakterien.				Colibakterien.			
Serum V (durch Zucker-Bakterien gewonnen)				Serum V (durch Zucker-Bakterien gewonnen)			
geprüft mit Agar-Bakterien		geprüft mit Zucker-Bakterien		geprüft mit Agar-Bakterien		geprüft mit Zucker-Bakterien	
1:10	+	1:10	+	1:10	+	1:10	+
1:100	+	1:100	+	1:100	+	1:100	+
1:200	—	1:200	—	1:200	—	1:200	—
1:500	—	1:500	—	1:500	—	1:500	—
1:1000	—	1:1000	—	1:1000	—	1;1000	—
1:2000	—	1:2000	—	1:2000	—	1:2000	—
1:5000	—	1:5000	—	1:5000	—	1:5000	—
					—		

Sowohl auf Agar gewachsene, als auf Zuckerpepton gewachsene Bakterien (Typhi und Coli) verhalten sich vollständig gleich gegen das durch Zuckerpepton-Bakterien erhaltene Immunserum.

Es konnte ferner die Immunisirung mittelst auf Zucker-Lösung gewachsenen Culturen langsamer vor sich gehen als durch andere Bakterien. Zu diesem Zwecke wurden die Thiere weiter immunisirt und nach dreimonatiger Immunisation die Agglutinationskraft der Sera von neuem bestimmt. Es ergab sich, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, nur eine geringfügige Erhöhung der Agglutinationsgrösse.

4. Agglutinationsversuch.

Serum V (durch Zucker-Bakterien nach 3 monatl. Immunisierung) Typhus 3		Serum V (Coli, dasselbe wie oben).	
Verdünnung	Agglutination	Verdünnung	Agglutination
1 : 10	+	1 : 10	+
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 200	+	1 : 200	+
1 : 500	—	1 : 500	—
1 : 1000	—	1 : 1000	—

Endlich wurde geprüft, ob auch auf festem Nährboden mit und ohne Zuckerzusatz eine deutliche Beeinflussung der Agglutininbildung zu erzielen ist. Es wurden Thiere mit auf Agar gewachsenen Typhusbacillen immunisirt und mit solchen, die auf Zuckeragar in der üblichen Zusammensetzung sich entwickelt hatten.

5. Agglutinationsversuch.

Immunserum A (Agar B)		Immunserum B (Zuckeragar B)	
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 200	+	1 : 200	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 1000	+	1 : 1000	+
1 : 2000	+	1 : 2000	—
1 : 6000	+	1 : 5000	—

Auch hier ist ein deutlicher Unterschied zu verzeichnen, jedoch ist die Differenz bedeutend geringer, als bei den in flüssigen Medien gezüchteten Bakterien. Offenbar rührt das daher, dass der Zucker im festen Substrat den Bakterien nicht so zugänglich ist und in weit geringerer Weise zur Geltung kommt.

Die durch die obigen Versuche dargelegte Erscheinung, dass Zuckerzusatz zum Nährmedium die Agglutinabilität nicht verändert, jedoch die agglutinogene Wirkung i. e. die Bildung von Agglutinin in den entsprechenden Immunseris stark beeinflusst, dürfte nicht ohne Bedeutung für die Anpassungsfähigkeit der Bakterien an ihr Nährsubstrat sein und auch vielleicht unsere Anschauungen über den Agglutinationsvorgang modificiren. Allerdings erscheint dieser dadurch leider noch complicirter. Vielleicht gelingt es, durch entsprechende Anpassung von Bakterien in morphologischer und biologischer Hinsicht derartige Modificationen zu erzielen,

die wohl Bakteriolysine oder Antitoxine, nicht aber Agglutinine hervorrufen, und dadurch könnte diese Erscheinung auch practische Consequenzen nach sich ziehen.

Zweier Nebenbefunde möchte ich noch gedenken, die mir während meiner Versuche begegnet sind.

Der erste betrifft die grössere Agglutinationskraft des Plasmas gegenüber dem Serum. Wurde das Blut in einer Lösung von Natr. oxal. aufgefangen, sodass der Gehalt von Oxalat etwa $^1/_2$—1 pro Mille betrug, so zeigten sich für das abgesetzte Plasma bedeutend höhere Agglutinationszahlen. Ich führe einen entsprechenden Versuch an:

a) Immunserum		b) Immunplasma	
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 200	+	1 : 200	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 1000	+	1 : 1000	+
1 : 5000	—	1 : 5000	+
1 : 8000	—	1 : 8000	+
1 : 10000	—	1 : 10000	—

Es scheinen somit im Blute mehr Agglutinine vorhanden zu sein, als für gewöhnlich durch das Serum angezeigt werden, was zu der Mehrzahl der Ergebnisse anderer Untersuchungen, z. B. Figari (16), Löwit und Schwarz (17) im Gegensatze steht. Der zweite Nebenbefund bezieht sich auf die jüngst publicirte Beobachtung Schellers (18), dass beim Stehenlassen der Titre der Immunsera steigt. Ich kann dies aus eigener Erfahrung, wenigstens für die Zeit von 2—3 Wochen nach der Blutentnahme, bestätigen.

Resumire ich die aus den vorstehenden Versuchen sich ergebenden Folgerungen, so konnte ich constatiren, 1. dass der Nährboden Einfluss nimmt auf die Bildung von Agglutinogen; es scheint auf eiweisshaltigen Nährböden vielmehr producirt zu werden als auf peptonhaltigen bezw. eiweissfreien; 2. dass Zuckerzusatz zum Nährboden das Agglutinogen bezüglich der Erzeugung des Agglutinins ungünstig beeinflusst, ohne auf die Agglutinabilität jedoch nachtheilig einzuwirken.

Die beschriebenen Experimente weisen auch wiederum auf die von Paltauf (19) vertretene Auschauung hin, dass den Zustands-Aenderungen des Bakterienplasmas bezüglich des Immunisationsvorganges die ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

Die weiteren Untersuchungen in der behandelten Frage sollen die Bildung von Bakteriolysinen und Toxinen betreffen.

Literatur.

1. R. Paltauf, Ueber Agglutination. Kolle u. Wassermann, Handbuch der Mikroorganismen. IV. Bd. 1904.
2. R. Kraus, Ueber specielle Reactionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonculturen, erzeugt durch homologes Serum. Wiener klin. Wochenschr. 1897. No. 18, 32.
3. E. P. Pick, Zur Kenntniss der Immunkörper. Hofmeister's Beiträge. I. 1901. S. 351.
4. A. Wassermann, Ueber Agglutinine und Präcipitine. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 42. S. 292. 1903.
5. O. Rostoski, Habilitationsschrift. Würzburg 1902.
6. A. Joos, Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 36. 1901. S. 422.
7. E. Friedberger, Ueber die Bedeutung anorganischer Salze und einiger organischer krystalloider Substanzen für die Aggl. d. Bakt. C. f. Bakteriol. 1901. 30. Bd. S. 336.
8. Eisenberg u. Volk. Untersuchungen über Agglutination. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 40. S. 155. 1902.
9. J. Kirstein, Ueber Beeinflussung der Agglutinirbarkeit von Bakterien etc. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 46. S. 229. 1904.
10. Zinno, Beitrag zum Studium der Entstehung der Toxine mit besonderer Berücksichtigung neuer Culturböden mit starker Erzeugung von Toxinen. Centralbl. f. Bakt. 1902. Bd. 31. S. 421.
11. Passini, Varabilität der Bakterien und Agglutinationsphänomen. Münch. med. Woche. Bd. 51. 1904. S. 1283.
12. Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infection und die Diagnose der letzteren. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. S. 1.
13. Burton und Vaughan, On agglutination. Journal of med. Research. XII. S. 115. 1904.
14. W. Auerbach, Ueber die Ursache der Hemmung der Gelatineverflüssigung durch Bakterien durch Zuckerzusatz. Arch. f. Hygiene. Bd. 31. S. 311. 1897.
15. R. Cole, Ueber die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 46. S. 1904.
16. Figari, „Antitoxine und Agglutinine im Blut immunisirter Thiere.“ Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 168.
17. Löwit und Schwarz, „Ueber Baktericidie und Agglutination im Normalblut.“ Zeitschr. f. Heilkunde. 24. S. 205. 1903.
18. R. Scheller, Experim. Beitr. zur Theorie der Agglutination. Centr. f. Bakt. Bd. 36. 1904.
19. R. Paltauf, Ueber Agglutination und Präcipitation. Deutsche med. Wochensch. 1903. No. 50.

XXXVIII.

Aus dem Kgl. Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.

Ueber die durch Suprarenin experimentell erzeugten Veränderungen.

Von

Dr. **Julius Citron.**

(Mit 2 Figuren im Text.)

Die blutdrucksteigernde Wirkung, die der von Takamine zuerst rein dargestellten wirksamen Substanz der Nebenniere eigen ist, führte dazu, Experimente in der Richtung anzustellen, ob sich nicht künstliche Arterienveränderungen hierdurch erzielen lassen. Jores[1]) verfütterte Nebennierentabletten, ohne indessen bei seinen Versuchsthieren positive Resultate erzielen zu können. Mit mehr Erfolg operirte Josué[2]), dem es durch mehrwöchentliche intravenöse Injection kleiner Dosen ven Adrenalin gelang, ausgedehntere arteriosklerotische Veränderungen zu erzeugen.

Diese Angaben, die zuerst mit einer gewissen Skepsis aufgenommen wurden, sind inzwischen mehrfach nachgeprüft und bestätigt worden.

So haben Erb jun.[3]) und Nissl, v. Rzentkowski[4]) und Fischer[5]) bei Kaninchen im Wesentlichen die gleichen Veränderungen gefunden.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Wassermann habe ich seit dem Sommer 1904 zahlreiche Kaninchen mit intravenösen Suprarenininjectionen behandelt. Die Kaninchen erhielten viele Wochen hindurch täglich 3 bis 4 Tropfen Suprarenini hydrochloric. 1 : 1000 (Höchster Farbwerke) in die Ohrvene injicirt. Die ersten Dosen wurden von den Thieren oft schlecht vertragen. Es stellten sich Krämpfe, Lähmungen, Zwangsbewegungen und oft acuter Tod ein, wobei einige Male blutiger Schaum aus Nase und Mund trat. Andere Thiere dagegen, sogar kleine und wenig kräftig

---

1) Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.

2) Josué, Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. C. R. de la Société de Biologie. 14. Nov. 1903.

3) Erb jun., 21. Congress f. innere Medicin in Leipzig. 1904.

4) v. Rzentkowski, Berl. kl. Wochenschr. 1904.

5) Fischer, Sitzung des psychiatrischen Vereins d. Rheinprovinz zu Bonn. 21. Nov. 1904. Autoreferat. Medic. Kl. 1905.

gebaute, vertrugen die Injectionen ohne irgendwelche sichtbare Reaction. Nach kurzer Zeit bereits trat eine Gewöhnung an das Gift ein, so dass ich allmählich bis auf mehr als das Zehnfache der Anfangsdosis gehen konnte. Da es sich bei dem Nebennierengift um ein thierisches Gift handelt, welches freilich im Gegensatz zu anderen Toxinen in seiner chemischen Structur bekannt ist, so bedarf die Frage weiterer Untersuchung, ob es sich bei dieser Gewöhnung um eine active Immunisirung handelt, oder ob hier eine Erscheinung vorliegt, die in Analogie zu der Morphin- und Arsenikgewöhnung zu setzen ist.

Die durch intravenöse Suprarenininjectionen erzielten Veränderungen waren im Wesentlichen conform der Behandlungszeit. Ich konnte sowohl Aneurysmabildung, als auch Trübungen der Arterienwandung, atheromatöse Geschwüre in der Aorta, Klappenveränderungen und Kalkablagerungen erzielen. In einem Falle war eine ausserordentliche Herzhypertrophie das hervorstechendste Merkmal. Das Herz war etwa doppelt so gross als normal.

Um diese Wirkung des Adrenalins resp. Suprarenins zu erklären, wiesen die ersten Autoren auf die blutdrucksteigernde Eigenschaft desselben hin. Allein diese Erklärung ist eine ungenügende. Das Adrenalin entfaltet im Organismus eine so vielgestaltige Wirkung, dass es nicht angängig ist, die Blutdrucksteigerung allein herauszugreifen, um die anatomischen Veränderungen der Arterien zu erklären.

Hierzu kommt, dass die Blutdrucksteigerung, wie Langlois[1]) und Battelli[2]) u. A. nachgewiesen haben, schon nach maximal 3—4 Minuten vorübergeht.

Josué[3]) spricht sich in einer neueren Publication ebenfalls dahin aus, dass ausser der vermehrten Arterienspannung ein speciell schädigendes Moment da sein müsse, da wiederholte Nicotingaben, welche gleichfalls eine Blutdrucksteigerung zur Folge hätten, keine Spur von Atheromatose erzeugten. Braun[4]) hat in einer vorläufigen Mittheilung über Versuche berichtet, in denen er Kaninchen eine Combination von Adrenalin + Amylnitrit injicirte. Trotzdem die Blutdrucksteigerung ausblieb, seien arteriosklerotische Veränderungen eingetreten.

Andererseits werden durch die wirksame Substanz der Nebenniere sehr weitgehende Stoffwechselstörungen verursacht. Blum[5]), Zuelzer[6]) und Metzger[7]), Loeper und Crouzon[8]) haben nachge-

1) Langlois, Thèse de la faculté des sciences de Paris. 1897.

2) Battelli, Société de biologie. 27. Dec. 1902.

3) Josué, Pathogénie de l'athérome artériel. Le bulletin méd. 1904. No. 88. S. 956.

4) Braun, Sitzungsbericht der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Münch. med. Woch. 1905. No. 11.

5) F. Blum, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 71.

6) Zuelzer, Berl. klin. Woch. 2. Dec. 1901.

7) Metzger, Münch. med. Woch. 25. März 1902.

8) Loeper und Crouzon, Arch. d. méd. expérim. 1904.

wiesen, dass 20 Minuten nach einer intravenösen Injection von 6 Tropfen Adrenalin 1 : 1000 eine Glykosurie eintritt, die 3,25—4,5 g pro Liter Urin betragen kann. Ed. Aronsohn[1]), Richter[2]), Ellinger und Seelig[3]) haben die Beziehungen dieser Glykosurie zum Fieber und zu anderen Stoffwechselstörungen genau untersucht und haben interessante Zusammenhänge aufgedeckt.

Während Zuelzer und Metzger die Glykosurie auf eine temporäre Hyperglykämie zurückführen, die ihren Ursprung in einer Steigerung der amylolytischen Thätigkeit der Leber (Zuelzer) findet, sehen Lépine und Boulud[4]) das ursächliche Moment in einer Verminderung der inneren Pankreassecretion.

Gegen diese Annahme sprechen Versuche von D. N. Paton[5]), der Adrenalinglykosurie auch bei Thieren erzeugte, denen das Pankreas entfernt worden war.

Loeper und Crouzon (l. c.) fanden ferner Verminderung der Lipase und Amylase, Verringerung der Zahl der Erythrocyten, Veränderungen an den blutbildenden Organen und Hypertrophie der Nebennieren.

Dem entspricht es, dass pathologische Veränderungen bei langdauernder Adrenalinbehandlung auch ausserhalb des Gefässsystems auftreten können. Das Phänomen der Glykosurie lenkte meine Aufmerksamkeit auf die Leber, und ich fand hier in der That starke Veränderungen.

Zwei Typen lassen sich hier unterscheiden, indem die Veränderungen sowohl vom interstitiellen Bindegewebe als auch vom Parenchym ausgehen können. Nach wenigen Injectionen bereits zeigt das interstitielle Bindegewebe, besonders wenn mit der Suprareninmenge schnell gestiegen wird, Neigung zur Wucherung. Die Leberläppchen treten dadurch deutlicher hervor, ohne dass zunächst das Parenchym selbst geschädigt wird. Nur die Stauungserscheinungen seitens der Vena centralis sind bemerkenswerth (s. Figur 1). Diese Veränderungen, die an eine beginnende Lebercirrhose erinnern, sind bisher nicht genügend gewürdigt worden. v. Rzentkowski (l. c.) beschreibt zwar in seinen Protokollen ähnliche Befunde, zieht aber keinerlei Schlüsse daraus. Noch schwerer als die eben beschriebenen Veränderungen sind die des parenchymatösen Typus.

Ein besonders charakteristischer Fall betrifft ein Kaninchen, das in der Zeit vom Juni bis August 1904 täglich 0,2 Supraren. hydrochlor. 1 : 1000 intravenös injicirt bekam. Die Injectionen wurden stets gut vertragen. Ende August wurden die Injectionen ausgesetzt. Anfang October starb das Thier spontan. Die Section ergab mächtigen Ascites (4—5 Liter Flüssigkeit), Hydrothorax und Hydropericard. Keine besondere Herzhypertrophie, eine verkalkte Stelle in dem Aortenbogen, geringgradiges

1) Ed. Aronsohn, Virchow's Archiv. Bd. 174. 1903.
2) Richter, Berl. klin. Woch. 1903. No. 37.
3) Ellinger u. Seelig, Münch. med. Woch. 1905. No. 11.
4) C. R. de l'Acad. d. Sciences. 12. Jan. 1903.
5) D. N. Paton, Journ. of Physiology. XXXII. 1904.

Aneurysma der Aorta thoracica, starke Milzvergrösserung und auffallend kleine Leber. Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigte an manchen Stellen stärkste Bindegewebswucherung. Das Bindegewebe war in die Leberacini hineingewuchert und hatte kleine Parenchyminseln gebildet. An anderen Stellen dagegen war von Bindegewebe fast nichts zu sehen. Hier beherrschten die parenchymatösen Degenerationen durchaus das Bild (s. Fig. 2). Nur kleine Reste normalen Gewebes waren noch in der Peripherie vorhanden. Die Vena centralis zeigte nur mässige Stauung. Diese parenchymatöse Leberdegeneration ist zu einem Theil sicher Stauungswirkung, andererseits lässt sich der Gedanke doch nicht von der Hand weisen, dass hier noch eine specifische Schädigung hinzu-

Fig. 1.



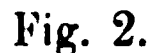
Figur 1. Kaninchenleberschnitt (Alkohol, Hämatoxylin-Eosinfärbung). 50fache Vergrösserung. (Photogr. v. Prof. Zettnow). 12 intravenöse Suprarenininjectionen zu 0,2 ccm $^1/_{1000}$. Stauungserscheinungen. Interstitielle Bindegewebswucherung. Parenchym zeigt keine stärkeren Veränderungen.

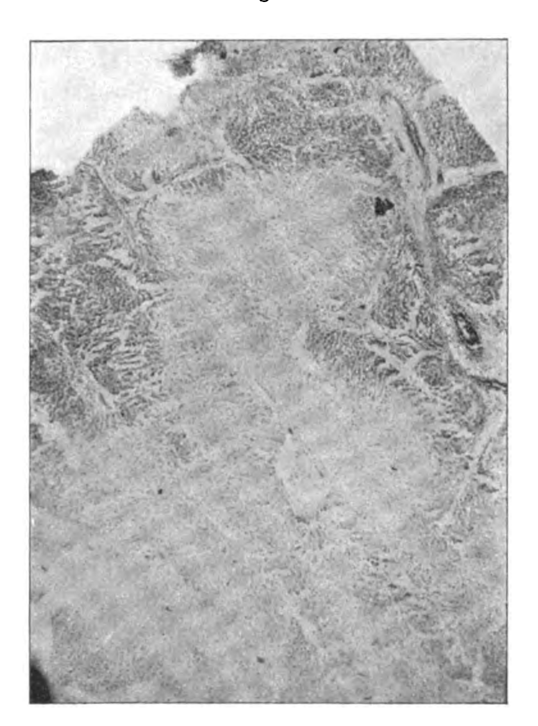
gekommen ist, dass hier eine Giftwirkung vorliegt. Langlois[1]) und Battelli[2]) haben in dieser Hinsicht bemerkenswerthe Versuche angestellt, die zu dem Resultate führten, dass die Leber die Function hat,

1) Langlois, Société de biologie. 29. Mai und 12. Juni 1897.
2) Battelli, Soc. de biolog. 13. Decemb. 1902.

das Adrenalin seiner den Blutdruck erhöhenden Eigenschaft zu berauben.

Andererseits wissen wir von zahlreichen Giften, dass sie im Stande sind, ähnliche Leberdegenerationen zu bewirken, so vom Phosphor, Alkohol, Chloroform, kohlensaurem Ammon, karbaminsaurem Ammon, Toluylendiamin u. a. Auch die klinischen Erfahrungen sprechen dafür, dass zwischen Leber- und Arterienveränderungen ein gewisser ätiologischer Zusammenhang besteht, der wahrscheinlich in einer Noxe zu suchen ist, welche wie das Syphilisvirus und der Alkohol sowohl auf die Leber als auch auf die Arterienwandung specifisch giftig wirkt. Neuere Untersuchungen haben andererseits auf die Häufigkeit der Arteriosklerose bei Glykosurie aufmerksam gemacht. Leider liegen bisher keine Beobachtungen


Fig. 2.



Figur 2. Kaninchenleberschnitt (Alkohol, Hämatoxylin-Eosinfärbung). 40fache Vergrösserung. (Photogr. von Prof. Zettnow.) 3 Monate hindurch tägl. intravenöse Supraremininjectionen zu 0,2 ccm $^1/_{1000}$. Geringe Stauung. Keine Bindegewebswucherung stärkeren Grades. Nahezu vollständige Degeneration des Leberparenchyms. Nur in den Randbezirken normales Leberparenchym.

darüber vor, ob und eventuell in wie weit Nebennierenveränderungen (abnorme Hypersecretion von Nebennierengift) für die Aetiologie dieser Trias, Arteriosklerose, Glykosurie und Lebercirrhose resp. -Atrophie, beim Menschen in Frage kommen können.

Ebenso wie Leberveränderungen durch Gifte bewirkt werden können, ist dies auch experimentell von den Arterienveränderungen bewiesen worden. Aus den Arbeiten von Gilbert und Lion[1]), Crocq[2]), Thérèse[3]), Pernice[4]) und Boinet und Romary[5]) geht hervor, dass es durch intravenöse Injection von Bakterien und Toxinen, sowie von Harnsäure, Blei- und Quecksilberverbindungen gelingt, mikroskopische und geringgradige makroskopische Arterienläsionen hervorzurufen, welche unverkennbare Aehnlichkeit mit der Arterienatheromatose aufweisen. Die Wirkung dieser Gifte kann wesentlich gesteigert werden, wenn traumatische Verletzungen der Arterienwandung hinzukommen. In diesen Fällen haben die Autoren ausgedehnte Geschwüre und Kalkablagerungen beobachten können.

Diese Beobachtungen erklären uns die Wirkungsweise des Adrenalins ungezwungen dahin, dass in ihm die Combination der giftigen und der blutdrucksteigernden Gruppe den starken Effect bedingt. Die plötzliche Blutdrucksteigerung setzt kleine mechanische Läsionen der Arterienwandung und nun wirkt das specifische Protoplasmagift destruirend ein.

---

1) Gilbert u. Lion, Artérites infectieuses (C. R. de la Société de Biolog. 22. Oct. 1889. — G. Lion, Essai sur la nature des endocardites (Thèse de Paris 1890.) — Gilbert u. Lion, Note sur l'athérome expérimental. (Archive de méd. expérim. 1904.)

2) Crocq, Contribution à l'étude experiment. Des artérites infectieuses. (Arch. de méd. expérim. 1894.)

3) Thérèse, Thèse de Paris 1893.

4) Pernice, Ricerche intorno alla etiologia dell'arterite (Atti del R. Accad. Palermo 1895.)

5) Boinet u. Romary, Recherches expér. sur les aortites (Arch. de méd. exp. 1897.

XXXIX.

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe.

Von

Peter Bergell und **Paul Friedrich Richter.**

Zwischen der scheinbar so ausgedehnten Synthese neuer Heilmittel und der geringen Zahl festgelegter Gesetze der Beziehungen zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung besteht ein Missverhältniss. Mit Sicherheit wissen wir immerhin, dass in einzelnen Klassen organischer Verbindungen, denen eine specielle, mehr oder minder ausgeprägte pharmakologische Wirkung zukommt, chemische Eingriffe an bestimmten Gruppen des Molecüls auch Veränderungen der Wirkung hervorrufen, und zwar mit einer gesetzmässig erscheinenden Zuverlässigkeit. Wir kennen Schlafmittel, Antipyretica, locale Anästhetica, Emetica, bei denen die Einführung einer chemischen Gruppe, oder der Ersatz einer vorhandenen chemischen Gruppe durch eine bestimmte andere, in dem einen Falle die pharmakologische Wirkung aufhebt, im anderen verstärkt. Von einem Gesetz zu sprechen, scheint jedoch insofern nicht statthaft, als die Beobachtungen immer nur in einer Klasse gültig erscheinen und auch ausserdem nach Art der Schmelzpunktsregelmässigkeiten Ausnahmen aufweisen.

Bei der Vielseitigkeit, welche Anzahl der Derivate und die differenten Wege der Synthese ermöglichen, ergiebt es sich, dass man nur dort hoffen kann, Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Wirkung im Organismus ausgiebig zu erforschen, wo die pharmakodynamische Prüfung exact und vor allen Dingen einfach geschehen kann. „Einer der Hauptgründe, welcher einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung erschwert, ist offenbar darin zu finden, dass man sich diese Beziehungen zu einfach vorstellte (Ehrlich: Festschrift für Ernst v. Leyden, S. 651).“ Kommt zu der Complizirtheit rein chemischer Beziehungen Langwierigkeit, Schwierigkeit oder auch mangelnde Exactheit pharmakologischer Prüfungen dazu, so werden auch bei den zahlreichsten Experimenten Gesetzmässigkeiten sich verbergen, die thatsächlich bestehen. Die hypnotische oder emetische Wirkung lässt sich durch ganze Gruppen oder für viele Abkömmlinge einer Ver-

bindung verfolgen; oft verlangt der Versuch am thierischen Organismus weniger Zeit und Beobachtung, als manche rein chemische Identitätsreaction.

Im Gegensatz hierzu stand bisher die pharmakodynamische Prüfung der diuretischen Wirkung chemischer Substanzen. Sie contrastirte mit der vorhandenen Aufgabe. Während in der Alkaloidchemie die Sorgfalt pharmakologischer Prüfungen grössere Fortschritte gemacht hat, als die genauere chemische Kenntniss dieser Körper, war die Puringruppe analytisch, wie synthetisch aufgeklärt, ohne dass Hand in Hand damit eine intimere Kenntniss etwaiger pharmakodynamischer Wirkung ging.

Wir haben nun mit einer neuen einfachen Prüfungsmethode der diuretischen Wirkung bei kranken Nieren einen Versuch gemacht, zwischen einigen genetisch zusammenhängenden Purinkörpern Vergleiche zu ziehen, und glauben erweisen zu können, wie hier die einzelnen synthetischen Eingriffe in das Molecül die pharmakologische Wirkung in eindeutiger Weise beeinflussen. Bei dieser neuen Methode, welche von dem einen von uns (P. F. Richter, Therapie der Gegenwart, Dezember 1904) vor kurzer Zeit mitgetheilt ist, handelt es sich um die Beeinflussung eines im Thierexperiment hervorgerufenen nephritischen Hydrops. Spritzt man Thieren (Kaninchen) kleine Mengen von Urannitrat ein, so kann man in kurzer Zeit eine schwere toxische, acute, parenchymatöse Nephritis erzeugen. Für gewöhnlich, wenigstens bei geeigneter wasserreicher Ernährung der Thiere, ist dieselbe mit leichten Graden von Ergüssen in die serösen Höhlen (Pleura und Peritoneum) verbunden. Durch eine zweckentsprechende Versuchanordnung, durch die Steigerung der Flüssigkeitszufuhr mit oder ohne Beigabe von Salzen, kann man nun diese Ergüsse zu ganz auffallend hohen Graden steigern, so zwar, dass die Organe der Bauchhöhle völlig verlagert erscheinen, dass die Pleuren derartig mit serösem Transsudat erfüllt sind, dass die Lungen als fast völlig luftleere Organe ganz in die oberen Theile der Brusthöhle gedrängt sind. Ergüsse in die Bauchhöhle von über 100, in die Brusthöhle von über 40 ccm gehören nicht zu den Seltenheiten — bei der Kleinheit des Raumes, um den es sich bei 1 bis $1^1/_2$ Kilo schweren Versuchsthieren handelt, eine ganz colossale Menge, wie jeder zugeben wird. In einer Reihe von Fällen ist auch das Unterhautzellgewebe ödematös; kurz, wir haben ein völliges Ebenbild des nephritischen Hydrops beim Menschen vor uns. Alles Nähere über Versuchsanordnung siehe: P. F. Richter, Therapie der Gegenwart 1904, No. 12; doch sei ausdrücklich bemerkt, dass nach neuen Versuchen (cf. P. F. Richter, Berl. klin. Wochenschr. 1905) die Beigabe von Salzen zur Erzeugung von Hydrops durchaus nicht nothwendig ist, sondern die Steigerung der Flüssigkeitszufuhr allein genügt. In gleicher Weise, wie mit dieser Methode bisher bewährte Diuretica bereits geprüft sind, haben wir nun eine Reihe neuer Körper untersucht und verglichen. Für die vorläufige Auswahl dienten rein chemische Speculationen.

Die erste Gruppe, die wir untersuchten, waren Homologe des Coffeins, insofern es sich um Verbindungen handelte, bei denen eine der drei

Methylgruppen durch den Aethylrest ersetzt war. Es sind dies also drei isomere Körper, und wir können die chemischen Beziehungen sehr übersichtlich darlegen, indem wir den Purinkern, chemischen Usancen analog, nur mit Ziffern bezeichnen.

Coffein ist 1. 3. 7. Methylxanthin, und nummeriren sich Kohlenstoff- und Stickstoffathome in folgender Weise:

```
CH3—N(1)—CO(6)                          N(1)=HC(6)
     |      |                            |     |
    CO(2)  C(5)—N(7)/ CH3               CH(2)  C(5)—NH(7)
     |      ||        >CH(8)             ||     ||       >CH(8)
CH3—N(3)—C(4)—N(9)//                    N(3) — C(4)—N (9)//
Coffein = 1. 3. 7. Methylxanthin               Purin
```

Wir bezeichnen Coffein nun: **Methyl** 1. 6.

```
                 7. Methyl
            2. 5.
                 8.
     Methyl 3. 4. 9.
```

und die zunächst geprüften Verbindungen:

```
Aethyl 1. 6.          | Methyl 1. 6.          | Methyl 1. 6
         7. Methyl    |          7. Methyl    |          7. Aethyl
    2. 5.             |     2. 5.             |     2. 5.
         8.           |          8.           |          8.
Methyl 3. 4. 9.       | Aethyl 3. 4. 9.       | Methyl 3. 4. 9.
  Aethyltheobromin    |  Aethylparaxanthin    |  Aethyltheophyllin
```

Indem wir die von den entsprechenden Dimethylxanthinen abgeleiteten Namen hinzufügen, wird es verständlich, dass die Erwartung einer Differenz der medicinischen Wirkung nicht unberechtigt war. Wir haben gefunden: Alle drei Substanzen wirken ausgesprochen diuretisch. Aethyltheophyllin steht jedoch quantitativ hinter Aethyltheobromin zurück (bezüglich der quantitativen Verhältnisse muss der Uebersichtlichkeit wegen auf die experimentellen Angaben verwiesen werden.)

Die Doppelsalze des Aethyltheobromins, das Natriumbenzoat und Natriumsalicylat wurden gleichfalls mehrfach geprüft. Doch wollen wir auf diese Einzelheiten vorläufig nicht eingehen.

Von diesen krystallisirten Xanthinen, die sich von Coffein nur dadurch unterscheiden, dass sie eine seiner Methylgruppen durch die Aethylgruppe ersetzt zeigen, haben wir nunmehr das in seiner ersten Stellung äthylirte, das Aethyltheobromin, verglichen mit denselben Verbindungen, die in der ersten Stellung andere Alkylreste tragen. Wir haben untersucht Propyl-, Butyl- und Amyltheobromin, und zwar von den beiden ersteren die normalen und Iso-Verbindungen, Amyltheobromin als Iso-Amyltheobromin. Die Bedeutung der Seitenkette tritt vielleicht bei folgender Aufzeichnung noch besser hervor.

```
CH3.CH2.CH2   1. 6.              | CH3\                 1. 6.
                   7. ———        |     >CH—
              2. 5.              | CH3/                      7. ———
                   8.            |                      2. 5.
      ——— 3. 4. 9.               |                           8.
                                 |              ——— 3. 4. 9.
 Normal-Propyltheobromin         |     Iso-Propyltheobromin
```

$CH_3.CH_2.CH_2.CH_2$ 1. 6.
2. 5. 7. 8. ——
—— 3. 4. 9.
Normal-Butyltheobromin

$\frac{CH_3}{CH_3}\!>\!CH.CH_2$— 1. 6.
2. 5. 7. 8. ——
—— 3. 4. 9.
Iso-Butyltheobromin

$\frac{CH_3}{CH_3}\!>\!CH.CH_2.CH_2$—1. 6.
2. 5. 7. 8. ——
—— 3. 4. 9.
Iso-Amyltheobromin.

Alle diese alkylirten Theobromine wirken diuretisch. Es ist jedoch sicher, dass die Iso-Amylverbindung beträchtlich zurücksteht. Wir schliessen aus unseren Zahlen, dass die Länge der Seitenkette, aber erst von einer bestimmten Grenze an, die diuretische Wirkung an Intensität wesentlich herabdrückt. Die Iso-Verbindungen scheinen hinter den normalen zurückzustehen.

Wir haben also gefunden für die von uns untersuchten trialkylirten Xanthine:

Die Intensität der diuretischen Wirkung ist abhängig

1. bei den Monoäthyldimethylxanthinen (in der 1., 3., 7. Stellung) von der Isomerie.
2. bei den homologen 1. Alkyl 3., 7. Dimethylxanthinen von der Art des Alkylrestes.

Soweit unsere systematischen Untersuchungen, wie man sieht, nur ein geringer Theil eines grossen Gebietes.

Wir verfügen dann noch über Einzeluntersuchungen, die in ihrem Ergebniss noch interessantere Differenzen aufweisen für die theoretischen Vergleiche.

So haben wir noch gefunden, dass ein Triäthylxanthin (1., 3., 7.) keine nennenswerthe diuretische Wirkung für die kranke Niere besitzt, ebensowenig 1., 3., 7. Aethyl, 8. Methylxanthin. Dagegen zeigt 3., 7. Aethyl, 8. Methylxanthin eine beträchtliche diuretische Wirkung. Letzteres ist besonders ein Hinweis, wie vorsichtig man die Werthung der Zahl der einzelnen Aethyl- oder Methylgruppen vorzunehmen hat.

Ausser vom Aethyltheobromin haben wir auch vom Propyltheobromin Doppelsalze dargestellt und untersucht. Im Allgemeinen scheint es, dass die mit der Salzbildung hinzugetretenen Eigenschaften für die Diurese mehr additiver, nicht principieller Natur sind. Molekular berechnet zeigen die Salze ungefähr die Wirkung des Grundkörpers.

Von Dimethylxanthinen war bereits das Diuretin eingehend untersucht. Wir haben nun auch ausser diesem Theobrominpräparat das Theophyllin (Theocin) geprüft. Es zeigte sich jedoch, dass diese beiden Dimethylxanthine in ihrer Wirkung auf die kranke Niere, wenigstens in den entsprechenden Dosen, nicht vergleichbar sind mit dem Coffein und den erwähnten Homologen des Coffeins, hinter ihnen vielmehr erheblich zurückstehen.

Wir brauchen wohl nicht hinzuzufügen, dass diese Art der Untersuchung ausschliesslich eine Art quantitativer Prüfung der diuretischen Wirkung eines Körpers auf die kranke Niere ist, aber keineswegs eine Methode, die direct angiebt, ob ein Körper ein brauchbares Diureticum ist. Zweifellos werden sich bei den verschiedenen synthetischen Eingriffen auch die übrigen physiologischen Eigenschaften der Verbindungen, vor allem die Giftigkeit in mehr oder minder gesetzmässiger Weise beeinflussen lassen. Wir suchen den Werth dieser neuen Prüfungsmethode hauptsächlich darin, dass es möglich ist, aus einer so grossen Anzahl von Verbindungen von vornherein nach wenigen Versuchen ganze Gruppen als ungeeignet auszuschalten und den Kreis enger zu ziehen, in dem sich die werthvollsten Individuen dieser pharmakologisch differenten Körperklasse wahrscheinlich befinden. Selbstverständlich ist, dass die Reinheit der einzelnen Verbindungen genau controllirt wird. Für die isomeren Körper wird es wohl meist nöthig sein, die Einheitlichkeit durch die Elementaranalyse zu bestätigen, damit nicht gesetzmässige Unterschiede aufgefunden werden, die in Wirklichkeit auf eine unvollständige Isolirung der Verbindung zurückzuführen sind.

Wir geben in kurzen Tabellen die wesentlichen Daten der wichtigsten Verbindungen, welche wir verglichen haben. Die Versuchsanordnung glich der früher beschriebenen.

Aethyltheobromin[1]).

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
27. September	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,03	30 ccm
28. „	1,0/25	„	0,03	80 „
29. „	1,0/25	„	0,03	18 „
30. „	1,0/25	„	0,03	kein Harn

1. Oktober: Thier todt. Section: Bauchhöhle 16 ccm, Brusthöhle 5 ccm
Controllthier: „ 100 „ „ 40 „

Aethyltheobromin (grössere Dosis).

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
26. September	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,04	116 ccm
27. „	1,0/25	„	0,04	112 „
28. „	1,0/25	„	0,04	25 „
29. „	1,0/25	„	0,04	— „

Thier todt. Section: Bauchhöhle 8 ccm, Brusthöhle 5 ccm.

Aethyltheobr. natr. benz.

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
19. Oktober	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,05	140 ccm
20. „	1,0/25	„	0,05	280 „
21. „	1,0/25	„	0,05	82 „
22. „	1,0/25	„	0,05	— „
23. „	1,0/25	„	0,05	30 „
24. „	1,0/25	„	0,05	29 „

Bauchhöhle wenig, 10 ccm, Brusthöhle ca 25 ccm. Geringe Oedeme. } Hohe Harnmengen.

Wirkung gut (kleine Dosis).

1) Die diuretische Wirkung der Aethyltheobromin wurde zuerst von Herrn Dr. Martin Krüger festgestellt und untersucht.

Aethyltheobr. natr. salicyl.

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
19. Oktober	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,05	— ccm
20. "	1,0/25	"	0,05	270 "
21. "	1,0/25	"	0,05	62 "
22. "	1,0/25	"	0,05	— "
23. "	1,0/25	"	0,05	12 "
24. "	1,0/25	"	0,05	6 "

25. Oktober Thier todt.

Bauchhöhle ca. 30 ccm
Brusthöhle ca. 30 ccm. Leichte Oedeme.
Wirkung mässig (kleine Dosis).

Aethyltheobrom. natr. salicyl.

31. Oktober	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,1	40 ccm
1. November	1,0/25	"	0,1	150 "
2. "	1,0/25	"	0,1	10 "
3. "	1,0/25	"	0,1	— "
4. "	1,0/25	"	0,1	— "

5. November Thier todt.

Im Bauch Spuren, Brust frei. Wirkung gut.

Normalpropyltheobromin.

Datum	Kochsalz	Uranlösung injicirt	Normalpropylth.	Harnmenge
12. December	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,1 Medicament	
13. "	1,0/25	"	0,1 "	74 ccm
14. "	1,0/25	"	0,1 "	95 "
15. "	1,0/25	"	0,1 "	2 "

Nachm. todt.

Section: Bauch- u. l. Brusthöhle frei; vollkommen trocken. In der r. Brusthöhle 5 ccm wenig blutgefärbter Flüssigkeit. Keine Oedeme. Blase leer. Wirkung gut (grosse Dosis).

Normal-propyl-theobrom. natr. benz.

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
4. Januar	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,1	18 ccm
5. "	1,0/25	"	0,1	8 "
6. "	1,0/25	"	0,1	—

7. Januar: Thier todt. Section: kein Ascites.

Iso-propyl-theobromin.

16. December	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,1	10 ccm
17. "	1,0/25	"	0,1	60 "
18. "	1,0/25	"	0,1	10 "

19. December: Thier tot. Section: Bauch- und Brusthöhle trocken. Kein Ascites. Därme trocken. Blase leer.

Normal-butyl-theobromin.

12. December	1,0/25	3/4 Spritze 1 proc.	0,1	24 ccm
13. "	1,0/25	"	0,1	70 "
14. "	1,0/25	"	0,1	8 "
15. "	1,0/25	"	0,1	kein Urin mehr

17. December: Thier todt. Section: Bauch- und Brusthöhle frei. Därme stark schwappend, mit Flüssigkeit gefüllt. Blase leer.

Iso-amyl-theobromin.

Datum	Kochsalz	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
16. December	1,0/25	$^3/_4$ Spritze 1 proc.	0,1	36 ccm
17. „	1,0/25	„	0,1	42 „
18. „	1,0/25	„	0,1	—
19. „	1,0/25	„	0,1	5 ccm
20. „	1,0 25	„	0,1	—

Thier tot. Kein Urin mehr. Section: Bauchhöhle 25 ccm, Brusthöhle 35 ccm. Blase gefüllt.

Aethyl-theophyllin

13. October	1,0/25	$^3/_4$ Spritze 1 proc.	0,1	120 ccm
14. „	1,0/25	„	0,1	200 „
15. „	1,0 25	„	0,1	—

Abends: Thier todt. Kein Urin. Section: Bauchhöhle: minimale Spuren Flüssigkeit. Brusthöhle nichts.

Aethyl-theophyllin.

4. October	1,0/25	$^3/_4$ Spritze 1 proc.	0,05	55 ccm
5. „	1,0/25	„	0,05	100 „
			(5 ccm = 0,03978 NaCl)	
6. „	1,0/25	„	0,05	—
7. „	1,0/25	„	0,05	kein Urin mehr
8. „	1,0/25	„	0,05	Thier frisst nicht

9. October: Thier tot. Section: Bauchhöhle 100 ccm ($\delta = 0,90^0$). Brusthöhle 42 ccm ($\delta = 0,81^0$). Kleinere Dosis = 0,05 g, keine Wirkung.

Aethyl-paraxanthin.

24. November	1,0/25	$^3/_4$ Spritze 1 proc.	0,1	19 ccm
25. „	1,0/25	„	0,1	5 „
26. „	1,0/25	„	0,1	30 „
27. „	1,0/25	„	0,1	20 „
28. „	1,0/25	„	0,1	—

29. November: Thier todt. Kein Urin. Section: Kein Ascites, kein Hydrothorax.

Theophyllin (Theocin).

21. Februar	1,0/25	$^3/_4$ Spritze 1 proc.	0,05	60 ccm
22. „	1,0/25	„	0,05	140 „
				Alb. + Sacch.
23. „	1,0/25	„	0,05	36 ccm
24. „	1,0/25	„	0,05	Alb. +; kein Harn
25. „	1,0/25	„	0,05	„
26. „	1,0/25	„	0,05	„

27. Februar. Thier todt. Section: Keine Oedeme. Brusthöhle 35 ccm, Bauchhöhle 110 ccm klare Flüssigkeit. Blase leer. — Zweiter Versuch mit 0,1 Theocin pro die. Thier am 3. Tage todt.

Angewandte Verbindungen[1]).

Aethyl-theobromin	Smp. 166—167°	Löslich in Wasser von 15° in ca. 35 Theilen „ „ siedendem Wasser in 3 „

1) Die genaue Beschreibung dieser z. Th. neuen chemischen Verbindungen wird an anderer Stelle erfolgen.

N-Propyl-theobromin	Smp. 137,5—138°	Lösl.	in	40	Th.	W.;	in	3	Th.	h.	W.
Iso-Propyl-theobromin	„ 153—153,5°	„	„	45	„	„	„	5	„	„	„
N-Butyl-theobromin	„ 120—121°	„	„	60	„	„	„	30	„	„	„
Iso-Butyl-theobromin	„ 116—117°	„	„	25	„	„	„	20	„	„	„
Iso-Amyl-theobromin	„ 111°	„	„	250	„	„	„	120	„	„	„
Aethyl-theophyllin	„ 154°	„	„	20	„	„	„	3	„	„	„
8 Methyl 3,7 Dimethylxanthin	sintert 226° Smp. 235—236°	„	„	250	„	„	ca.	100	„	„	„
8 Methyl 13,7 Triäthylxanthin	„ 128—128,5°	„	ca.	200	„	„	ca.	25	„	„	„

Aethyl-theobromin $C_9H_{12}N_4O_2$

0,1731 g Substanz gaben 0,3283 g CO_2; 0,0904 g H_2O.

C. ber. 51,91 pCt., gef. 51,72 pCt.

H. „ 5,77 „ „ 5,80 „

Aethyl-theophyllin $C_9H_{12}N_4O_4$

0,1781 g Substanz gaben 0,3384 g CO_2; 0,0905 g H_2O.

C. ber. 51,91 pCt., gef. 51,82 pCt.

H. „ 5,77 „ „ 5,64 „

Triäthylxanthin $C_{11}H_{16}N_4O_2$

0,1800 g Substanz gaben 0,3660 g CO_2; 0,108 g H_2O.

C. ber. 55,93 pCt., gef. 55,45 pCt.

H. „ 6,78 „ „ 6,08 „

XL.

Aus der II. med. Klinik in Berlin.

Ueber einige Fälle von gestörter Leitung zwischen Atrium und Ventrikel beim kranken menschlichen Herzen.

Von

Dr. **Max Bönniger,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel XXII und XXIII.)

Von der myogenen Theorie der Herzthätigkeit empfängt die klinische functionelle Herzthätigkeit mannigfache Anregungen. Dieselben sind erfolgreich von verschiedenster Seite aufgenommen worden; bei der Actualität des Gegenstandes genügt wohl ein blosser Hinweis auf die vorhandene und beständig wachsende einschlägige Literatur. Auch in der II. medicinischen Klinik haben wir versucht, uns die Thatsachen und die Beobachtungsweise der myogenen Theorie zu Nutze zu machen[1]).

Während Kraus in der citirten Mittheilung besonders die Störungen der Reizerzeugung in Betracht zieht, möchte ich einige Beobachtungen in Betreff der gestörten Succession der einzelnen sich contrahirenden Herzabtheilungen mittheilen. Succession und Coordination der Contraction der Herzabtheilungen bilden bekanntlich ebenfalls ein Problem, mit welchem sich die myogene Theorie besonders beschäftigt hat, und aus pathologischen und klinischen Gesichtspunkten haben auch bereits insbesondere Wenckebach[2]) und Andere Material zur Beurtheilung der einschlägigen Verhältnisse beim kranken Menschen beizutragen sich bemüht. Der von J. Mackenzie und H. E. Hering zuerst in seiner grossen Bedeutung gewürdigte Venenpuls setzt uns, combinirt mit den anderen graphischen Methoden, besser als andere Untersuchungsmittel in den Stand, Störungen der Succession von Atrium und Ventrikel am Krankenbett zu beurtheilen. Mittelst des Venenpulses sind wir in der Lage, die Contraction des rechten Vorhofs zu registriren, wie uns das Sphygmogramm ein Bild von der Contraction der linken Kammer verschafft. Damit besitzen wir denn auch eine Möglichkeit, die zeitlichen Beziehungen beider zu einander zu beurtheilen.

1) F. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 1.
2) Die Arhythmie. Leipzig 1903.

In der ihr von Engelmann gegebenen Fassung betrachtet die myogene Theorie das Reizleitungsvermögen als eines der vier gesonderten Theilvermögen des Herzmuskels. Innerhalb der einzelnen Herzabtheilungen ist die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung eine ziemlich grosse. Beim Uebergang aber von einer Herzabtheilung auf die andere, vom Vorhof auf den Ventrikel, erfolgt dagegen stets eine gewisse Verzögerung der Leitung, welche darauf bezogen wird, dass die Verbindungsmuskulatur zwischen den Herzabtheilungen den embryonalen Charakter bewahrt hat, besonders auch die Erregung langsamer leitet als die anschliessende Muskulatur des Atrium und der Kammer. Man kann annehmen, dass über eine einheitliche Herzabtheilung die Erregung so rasch fortschreitet, dass die gemeinschaftliche Muskelmasse, z. B. des Vorhofs, sich ziemlich gleichzeitig um ihren Inhalt zusammenzieht (F. B. Hofmann). In der Muskelbrücke ist es, wo schon physiologisch eine kleine Pause entsteht, worauf dann die wieder fast gleichzeitige Zusammenziehung der Muskulatur der Kammer folgt. In der Norm geht die Vorhofs- (As) der Ventrikelcontraction (Vs) eine kurze Zeit voran. Dem Intervall As—Vs beim Thierexperiment entspricht im Venenpuls a—c, d. h. das Intervall zwischen der Vorhofswelle (a) und der (mitgetheilten) Carotiszacke (c). Diese beiden Wellen kommen um ein Kurzes später als die Contractionen der entsprechenden Herzabtheilungen, und zwar die Arterienwelle wegen der Verschlusszeit noch um ein Geringes verspätet gegen die Vorhofspulswelle. Dadurch verschiebt sich allerdings das zeitliche Verhältniss ein wenig. Jedoch sind die betreffenden Unterschiede so unbedeutend, dass sie vernachlässigt werden dürfen. Bei Extrasystolen muss man freilich die Verspätung der Arterienpulswelle wohl berücksichtigen. Wenn beim Thierexperiment also Veränderungen des Intervalls As—Vs die Erschwerung der Fortleitung der motorischen Erregung (dromotrope Störung) zu messen gestatten, dient uns am Krankenbett das Intervall a—c zu dem gleichen Zwecke. Die genaue Localisation der dromotropen Störung darf nach dem Vorstehenden ein für alle Mal auf die Verbindungsmuskulatur zwischen Atrium und Kammer („Brückenfasern") bezogen werden.

Ueber das Wesen der dromotropen Wirkung ist unter den Physiologen vielleicht noch keine volle Einigung erzielt. Für unsere klinische Betrachtungsweise ist hier von Wichtigkeit, dass innerhalb einer intakten Herzabtheilung (Kammer) eine Leitungsverzögerung bei Vagusreizung, also eine negativ-dromotrope Vaguswirkung nicht nachweisbar ist (F. B. Hofmann)[1]). Das Eintreten dromotroper Störungen erscheint im Allgemeinen an Nervenwirkungen, äussere Bedingungen (Zustand des Muskels) oder an Combination beider verknüpft. Manche Autoren sind der Ansicht, dass nicht nur, wie selbstverständlich, jede nervöse dromotrope Wirkung auf eine directe Beeinflussung der Muskelfasern seitens des Nerven zurückgeführt werden muss, sondern dass auch z. B. eine Leitungshemmung am vorher ganz unversehrten Myocard garnicht da ist, dass somit immer die Herzeinwirkung hier von äusseren Umständen abhängt. Wie dem

1) Arch. f. Physiol. 84. Bd. S. 136.

auch sei, negative dromotrope Wirkungen äussern sich entweder in einer Verzögerung der Leitung oder darin, dass die motorische Erregung eine Zeit lang überhaupt nicht über die Brückenfaserung hinweggeht. Auch die klinische Erfahrung lehrt, dass das Intervall a—c einerseits nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterliegt und andererseits gleich unendlich werden kann, wobei die zugehörige Ventrikelcontraction völlig ausfällt.

Im Folgenden will ich nun einige Beispiele von dromotroper Störung anführen.

Zunächst zeigen die Curven 1—5 die bekannten Pulsschwankungen bei der Respiration. Sie stammen von einem Individuum mit chronischer Pericarditis sicca geringen Grades, wahrscheinlich tuberculöser Natur. Ich kann Lommel[1]) nicht beistimmen, wenn er gerade diese Arrhythmie als pathognomonisch für Neurasthenie ansieht. Wir finden sie nämlich nicht gar zu selten auch bei verschiedenen Herzkrankheiten, wo sonst keine Spur von Nervosität zu finden ist.

Man sieht in der Curve I eine sehr beträchtliche Schwankung der Länge der Pulsperioden bis zum Doppelten. Bemerkenswerth ist, dass die Verlängerung genau mit dem Exspirium plötzlich einsetzt. Man darf also wohl annehmen, dass in diesem Augenblick zugleich mit der Hemmung der Inspiration auch eine Innervation der herzhemmenden Nerven eintritt, welche allmählich immer mehr abnimmt und schliesslich mehr abnimmt, als es der Norm entsprechen würde. Denn lässt man die Patienten in irgend einer respiratorischen Phase den Athem anhalten, so stellt sich alsbald der Puls auf eine mittlere Länge ein. Um die Zahl der Tafeln nicht ungemessen zu steigern, gebe ich hiervon kein specielles Curvenbeispiel. Lähmt man den Vagus durch Atropin (0,0005 g subcutan), so verschwinden diese Schwankungen fast ganz (Curve 2). Die Pulsfrequenz ist dabei so hoch geworden (112 Schläge in der Minute), dass die Normalperiode ungefähr gleich der kleinsten Periode von der Atropineinwirkung ist. Auch Braun und Fuchs[2]) sehen auf Atropin eine Arrhythmie der Neurastheniker schwinden, welche einmal durch die Athmung, andererseits allerdings auch schon durch die geringste Bewegung (Aufheben eines Beines etc.) hervorgerufen wurde. Pulsbilder sind jedoch nicht beigegeben.

In Curve 3 ist gleichzeitig mit der Carotis der Venenpuls geschrieben. Die Schwankungen sind hier nicht so hochgradig. Diese Curve soll nur zur Orientirung für die folgenden dienen, wo allein der Venenpuls geschrieben ist. Da sich die Carotiszacke sehr deutlich hier ausprägt, lässt sich das Intervall a—c ganz gut feststellen. Man erkennt sofort, dass seine Grösse deutlich schwankt. Es kann nicht der geringste Zweifel bestehen, dass hier ein dromotroper Einfluss stattgefunden hat. An den längsten Pulsperioden kann man den Beginn der Atriumsystole nicht sicher feststellen. Vergleicht man die Gipfel der a-Wellen, so gewinnt es den Anschein, als ob das längste Intervall a—c nicht mit den

1) Lommel, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. S. 215 u. 465.
2) Centralblatt f. Innere Med. 1902. No. 49.

längsten Pulsen zusammenfiele. Es würde dann chronotroper und dromotroper Einfluss nicht immer völlig parallel gehen.

Jedenfalls aber ist mit diesen Curven der Beweis geliefert, dass bei dieser Arhythmie, welche man bisher als reine chronotrope Störung aufgefasst hat, mindestens noch ein zweiter (Nerven-) Einfluss mit im Spiele ist, nämlich der dromotrope.

Ich gehe nunmehr zu einem 2. Fall über. Es handelt sich hierbei um ein 15jähriges Mädchen, bei welchem ein organisches Herzleiden nicht vorliegt. Auch in der Vorgeschichte sind keine ätiologischen Anhaltspunkte für ein solches zu finden. Dagegen ist die Mutter ausgesprochen neurasthenisch; die Patientin selbst zeigt allerdings ausser stärkerer Erregbarkeit keine besonderen nervösen Erscheinungen.

Die Radial-Pulsbilder (Curve VI) zeigen zunächst ein ganz ähnliches Verhalten wie bei der 1. Patientin. Nur sind die Schwankungen hier ganz unabhängig von der Athmung. Auch hier setzt die Verlängerung der Perioden ganz plötzlich ein; allmählich werden dann dieselben immer kleiner. Dieses Verhalten ist überhaupt bei den menschlichen Arhythmien, wie es scheint, ungemein häufig. Dasselbe sieht man auch an den Pulsen, aus welchen Wenckebach auf eine Störung der Reizleitung schliesst. Denn wenn er auf S. 68 seines Buches sagt, dass die Perioden „meist etwas in Grösse steigen“, so scheint mir das wenigstens aus den Curvenbildern nicht hervorzugehen. Erst die der längsten vorangehende Periode wird etwas länger, was sich leicht daraus erklären lässt, dass der hemmende Vaguseinfluss schon während dieser Periode einsetzt.

Im übrigen unterscheidet sich jedoch Curve VI von den vorherbeschriebenen sehr wesentlich. Wir finden hier eine auffallende Gruppenbildung von 7—8 Pulsen, von denen der letzte im Radialissphygmogramm wie eine Extrasystole aussieht. Derartige Gruppen sieht man hier drei hintereinander (die erste nur zum Theil). Eine ganz ähnliche Curve hat schon Wenckebach (Tafel VII, Fig. 35 seines Buches) abgebildet. Aus dem Venuspulse entnehmen wir, dass es sich in der That um eine Extrasystole handelt. In Curve VII erkennt man bei x einen plötzlichen Anstieg der Venencurve gleichzeitig mit der Carotiserhebung. Wir schliessen daraus auf eine gleichzeitige Contraction von Vorhof und Ventrikel. Da die a-Welle früher auftritt, als wir sie wohl zu erwarten hätten, — sicher lässt sich das natürlich hier nicht sagen, da ja doch die Perioden immer kleiner werden — so handelt es sich um eine jener ziemlich häufigen Extrasystolen, zuerst von Volhard[1]) als rückläufige Herzcontraction beschrieben, welche einem Reiz in der Brückenfaserung ihre Entstehung verdankt. Auf diese komme ich noch später zurück.

Betrachten wir vorerst die nächste Curve (VIII), so sehen wir auch hier wieder die beschriebene Gruppenbildung der Pulse, zum Schluss auch wieder die Extrasystole mit dem gleichzeitigen Anstieg im Venenbilde. Sehr schön erkennt man nun hier ebenfalls neben dem chronotropen einen dromotropen Einfluss. Das Intervall a—c schwankt um weit mehr als um das Doppelte. Die Curve VIII, wenige Minuten später aufgenommen, will nur

1) Volhard, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53. S. 475.

zeigen, dass zeitweise lange Reihen völlig regelmässiger Pulse zu verzeichnen waren. Auch das Intervall a—c ist hier natürlich völlig gleichmässig.

Was nun die mehrfach erwähnte Extrasystole betrifft, so kann es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass dieselbe mit einem Nerveneinfluss in irgend welchem Zusammenhang steht. Es fällt nämlich auf, dass sie stets am Ende der Gruppenbildung steht, und ihr die plötzliche Verlängerung der Pulsperiode, wie mit einem Ruck, auch das lange a—c folgt. Da wir in Curve VIII die Normalperiode als in der Mitte zwischen längsten und kürzesten Pulsen stehend feststellen können, so handelt es sich um einen positiven und einen negativen chronotropen Nerveneinfluss. Nun ist es bisher im Experiment nicht gelungen, durch Acceleransreizung eine Extrasystole auszulösen, durch Vagusreizung erst nach längerer Dauer Reizung [Hering[1])]. Für diese Extrasystole finde wenigstens ich im Thierversuch kein directes Paradigma.

Die Annahme Herings, dass jede Extrasystole „in der geänderten Coronarcirculation und geändertem Zustande der Muskulatur" ihre Erklärung findet, schiene mir für diesen Fall zum mindesten etwas gezwungen. Wie könnte man so die eigenthümliche Stellung der Systole jedesmal am Ende einer Gruppe erklären?

Eher liesse sich daran denken, dass eine Nervenwirkung stärker die Brückenfasern trifft, als das Sinusgebiet, und dass in Folge dessen an der Uebergangsstelle von Atrien und Kammern früher eine Contraction eintritt, als die normale Erregung von oben eintrifft. Engelmann[2]) macht eine ähnliche Annahme für die Förderungsnerven. Auffällig bleibt daran, dass gerade, mit einem Ruck gewissermassen, nach der Extrasystole die plötzliche Verlängerung der Pulsperiode auftritt. Man müsste dann noch weiter die Hypothese machen, dass an das Maximum der Acceleranswirkung unvermittelt ein starker Vagustonus mit seinen Folgen sich anschliesst.

Bemerkenswerth erscheint mir noch Folgendes: Misst man die Intervalle zwischen den einzelnen a-Wellen (Curve VIII) aus, so fällt auf, dass dieselben im Beginn der Curve gleich sind. Auch die zu der längsten Arterienpulsperiode (18,5 mm) gehörige a-Welle kommt annähernd im gleichen Abstand. Erst die folgende a-Welle setzt sehr viel später ein. Wir müssen hier also wohl schliessen, dass zunächst der dromotrope Einfluss wirksam wird, dann erst der chronotrope. Die grossen Schwankungen in der Pulslänge kommen hier also vorzugsweise durch dromotrope Nervenwirkung zu Stande. Der Atriumpuls zeigt zwar auch Schwankungen, jedoch in geringerem Grade. Auch die lange Pulsperiode nach der Extrasystole, die man nach dem Arteriensphygmogramm als compensatorisch auffassen könnte, ist nur auf dromotropen Einfluss zurückzuführen. (Auf Curve VII ist dies Verhalten allerdings nicht zu erkennen.)

Eine ganz reine Leitungshemmung, wobei die Vene im regelmässigen Tempo weiterschlägt, habe ich bisher nicht beobachtet, und besonders nicht solche Fälle, bei denen das Intervall a—c immer grösser

1) Hering, Pflüger's Archiv. Bd. 86. S. 533.
2) Archiv für (Anatomie u.) Physiologie. 1900. S. 315.

wird, bis schliesslich eine Ventrikelcontraction ausfällt. Dass es sich bei Wenckebach's Radialiscurven um solche Fälle handelt, scheint mir nach seinen Pulsbildern, wie schon gesagt, nicht sehr wahrscheinlich.

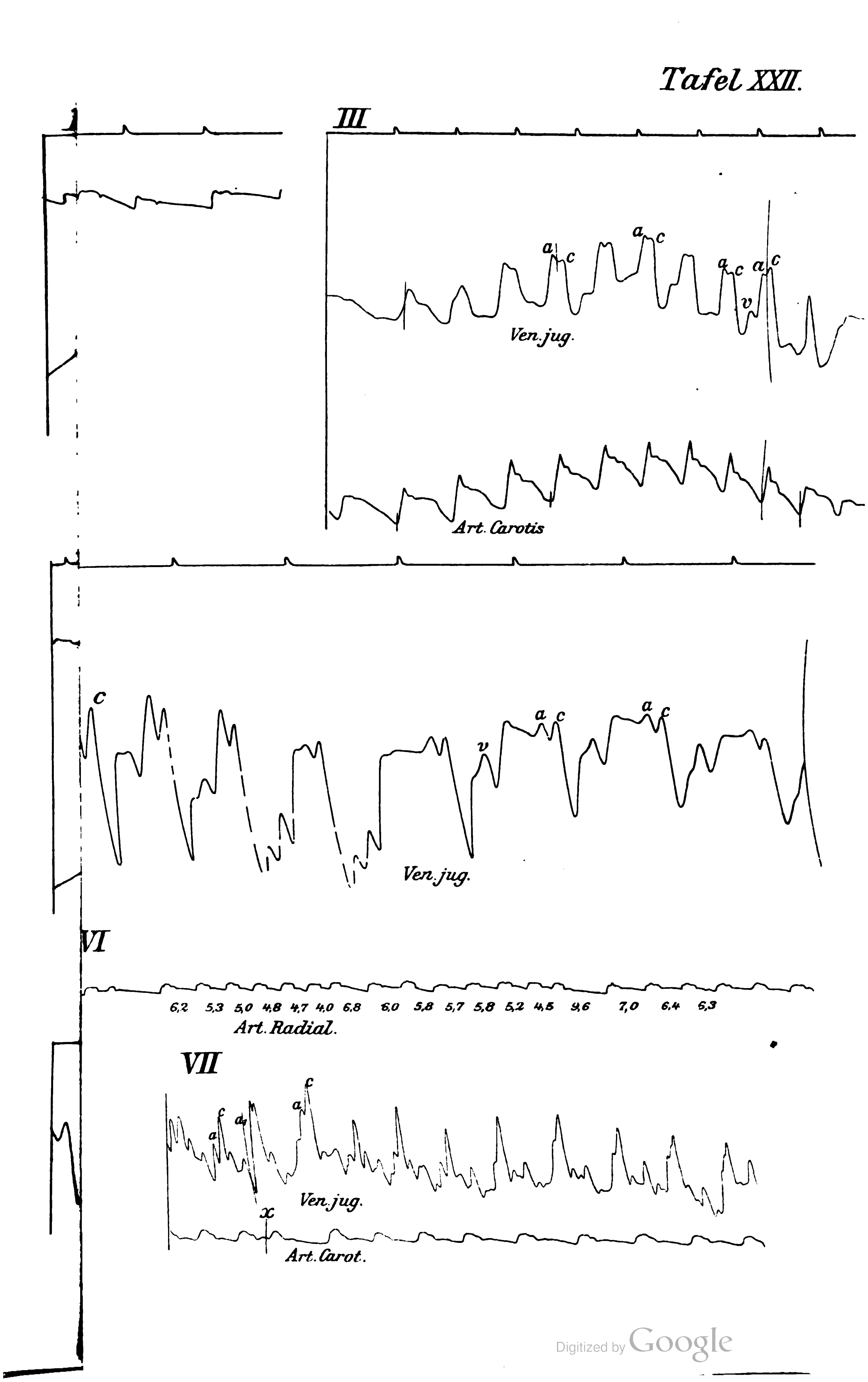
Ganz anderer Art ist endlich der dritte Fall, dessen Besprechung ich folgen lasse. Die Curven X u. ff. stammen von einer 37 jährigen Arbeiterfrau, bei der am Herzen sonst nichts Pathologisches zu finden ist. Aetiologisch kommen nur schwere Arbeit und Gemüthserregungen in Betracht. Sonstige nervöse Symptome sind nicht vorhanden. Die Radialiscurve (X) zeigt einen plötzlichen Wechsel in der Frequenz: An einzelnen grossen Pulsen erkennt man deutlich Extrasystolen und man wird geneigt, anzunehmen, dass auch bei den Pulsen, wo keine Extrasystolen zu sehen sind (XI), der Ventrikel im Bigeminus geschlagen hat, dass aber die kleine Welle nicht bis zur Radialis gelangt ist. Auf der Curve XII ist die Bigeminie eine continuirliche. Aus dem Venenpulsbild (XVI) erkennt man, dass auch der Vorhof im Bigeminus schlägt, dass es sich also um eine auriculäre Bigeminie handelt. Auffallen muss, dass beide Zacken, sowohl die a- wie die c-Zacke, so hoch sind. Die Ausmessung beseitigt jedoch jeden Zweifel darüber, dass es sich hier wirklich um auriculäre Bigeminie handelt. Auf den Curven XIII, XIV und XV ist der Spitzenstoss zugleich mit dem Venen-, beziehungsweise dem Carotispuls verzeichnet.

Hier fällt nun auf, dass die Vene zuweilen keine Carotiszacke zeigt bei der Extrasystole, und dass zu gleicher Zeit auch die entsprechende Spitzenstosserhebung vollständig fehlt. Ich habe später den Spitzenstoss bei ausgesprochener Bigeminie des Pulses noch häufig gezeichnet. Der Spitzenstoss der Extrasystole war stets ebenso schön ausgebildet wie der der normalen Systole, so dass ein Fehler im Schreiben völlig ausgeschlossen ist. Für diese Erscheinung giebt es keine andere Erklärung, als dass hier die Erregung vom Vorhof aus nur zuweilen bis zum Ventrikel fortgeschritten ist, dass dagegen meist der Ventrikel sich überhaupt nicht contrahirt hat.

Es ist dies ein beim Menschen sicherlich ziemlich seltener Fall von Herzblock (Gaskell). Es existiren in der Literatur bereits eine Reihe von Fällen, welche als solche beschrieben worden sind; der erste von Chauveau[1]).

Als einwandsfrei bewiesen können nur die gelten, bei denen Curven von Spitzenstoss, Arterie und Vene verglichen sind. Der Fall von Chauveau ist wohl als solcher anzuerkennen, wenn auch die Vene nicht gezeichnet ist, sondern nur im Carotisbild zum Ausdruck kommt. His[2]) hat alle drei gleichzeitig registrirt; jedoch scheint mir gerade auf diesem Bilde die Venencurve nicht recht beweisend (vielleicht schlechte Reproduction). Dabei ist die Arterie mit der Hand markirt. In allerneuster Zeit hat Finkelnburg[3]) einen Fall beschrieben. Es mag sich um einen solchen handeln. Wenn jedoch Finkelnburg einen systolischen Venenpuls annimmt, so müsste er doch wohl auf eine Tricuspidalin-

1) Revue de medicine. 85 P. 161.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 64. S. 316.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. April 05.


III
a
c
a
c
a
c
a
c
v
Ven. jug.
Art. Carotis
c
v
a
c
a
c
Ven. jug.
VI
6,2
5,3
5,0
4,8
4,7
4,0
6,8
6,0
5,8
5,7
5,8
5,2
4,5
9,6
7,0
6,4
6,3
Art. Radial.
VII
a
c
a1
a
c
Ven. jug.
x
Art. Carot.

sufficienz schliessen. Dann aber wäre die Venenwelle der Ausdruck der Ventrikelcontraction. Aus der Reproduction der Pulsbilder eine sichere Beurtheilung des Falles zu gewinnen, erscheint mir unmöglich.

In den meisten Fällen handelt es sich übrigens um eine vollständige Dissociation von Vorhof und Ventrikelcontractionen. In unserem sehen wir, dass eine Vorhofextrasystole nur zuweilen nicht fortgeleitet wird. Dadurch, dass wir die fortgeleiteten Extrasystolen zum Vergleich heranziehen können, haben wir den absolut sicheren Beweis, dass es sich in der That um einen Block handelt. Warum in dem einen Falle die Erregung sich weiter fortleitet, im anderen nicht, vermag ich nicht zu sagen. Dass die Extrasystole im zweiten Falle früher käme, ist an den Pulsbildern nicht zu erkennen.

Besonders hervorheben möchte ich noch, dass die Vorhofscontraction am Spitzenstoss in meinem Falle zuweilen wohl angedeutet ist, dass aber beim Ausfall der Ventrikelcontraction im Spitzenstossbilde von der Vorhofscontraction kaum etwas zu sehen ist.

XLI.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber den Einfluss der Bier'schen Stauung auf die baktericide Kraft des Blutes.

Von

Dr. **August Laqueur.**

Seitdem Bier vor etwa einem Jahrzehnt zuerst die venöse Hyperämie (Stauungshyperämie) in die Therapie einführte, hat es nicht an Versuchen gefehlt, für die heilkräftigen Eigenschaften dieser Maassnahme eine befriedigende theoretische Erklärung zu geben. Da die Stauungshyperämie gerade bei infectiösen Processen (Gelenktuberculose, Arthritis gonorrhoica) mit günstigem Erfolge angewendet wird und Bier erst vor Kurzem wieder ihr Indicationsgebiet in dieser Richtung bedeutend erweitert hat[1]), so spielt unter jenen Erklärungsversuchen die Annahme einer localen Erhöhung der Abwehrkräfte des Organismus eine bedeutende Rolle. Die Frage, in wie weit dabei die baktericide Kraft des Blutes resp. der Gewebssäfte unter Anwendung der Bier'schen Stauung erhöht wird, hat schon verschiedentlich eine experimentelle Bearbeitung erfahren. Nachdem Bier zuerst allerdings nur bei einem Versuche[2]) beobachtet hatte, dass tuberculöses Gewebe, von einem Finger stammend, der längere Zeit gestaut wurde, bei einem Meerschweinchen nicht mehr infectiös wirkte, hat dann Hamburger[3]) im Thierversuch sich davon überzeugt, dass das venöse Blut stärkere baktericide Eigenschaften hat als das arterielle, und dass wiederum bei Stauungshyperämie gewonnenes venöses Blutserum stärker bakterientötend wirke als das Serum des gewöhnlichen Venenblutes. Als Ursache dieser Eigenschaft des Venen- resp. Stauungsblutes nimmt Hamburger dessen höheren Kohlensäuregehalt und die dadurch bedingte grössere Menge von freiem Alkali an. Ohne auf die theoretische Erklärung dieser Befunde, die übrigens bei Nachprüfung im Buchner'schen Institute nicht bestätigt werden konnten[4]), näher ein-

1) Münchener med. Wochenschr. 1905. No. 5—7. (Behandlung acuter Eiterungen.)

2) Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 48. S. 337.

3) Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXII. 1. Abth. S. 403.

4) Buchner, Münchener med. Wochenschrift. 1899. No. 39 u. 40.

zugehen, sei hier nur hinzugefügt, dass Hamburger auch die bactericide Eigenschaft des Gewebssaftes in diesbezüglichen Versuchen unter der Einwirkung der Stauungshyperämie deutlich erhöht fand[1]) und dass er ferner der Phagocytose bei diesem Vorgange keine Bedeutung zuschreibt.

Von grosser Bedeutung für die Frage der Wirkung der Bier'schen Stauungshyperämie sind die Versuche Nötzels[2]); Nötzel legte an den Extremitäten von Thieren die Stauungsbinde an und injicirte dann, nach Hervorrufung einer energischen Stauung, in deren Bereich (nach 1 bis 24 Stunden) pathogene Bakterienculturen in Dosen, die für Controllthiere tödtlich waren. Es ergab sich nun, dass die so behandelten Thiere am Leben blieben, also die in das gestaute Gewebe injicirten Bakterien an Virulenz verloren hatten; nur wenn die Stauungsbinde so fest umgelegt worden war, dass infolge der totalen Abschnürung der Extremität Ernährungsstörung in derselben eintrat, konnte der tödtliche Effect der Infection nicht abgewendet werden. Dass wirklich bei jenen Versuchen die Stauung allein das Schutzmittel war, konnte dadurch gezeigt werden, dass dieselbe Dosis von Bakterien, deren Injection in ein gestautes Bein gut überstanden wurde, einige Tage später in eine nicht gestaute Extremität desselben Thieres injicirt dessen Tod zur Folge hatte. Ferner konnte Nötzel in einer zweiten Versuchsreihe nachweisen, dass der Gewebssaft an den gestauten Extremitäten eine bactericide Fähigkeit hat, die stärker als die des normalen Gewebssaftes und auch etwas stärker als die des Blutserums ist — also Resultate, zu denen etwa zu gleicher Zeit Hamburger auf anderem Wege gelangte.

Ohne die Bedeutung aller dieser Untersuchungen zu unterschätzen, darf andererseits nicht verkannt werden, dass es sich hier überall nur um Thierversuche handelte, und dass deren Resultate nicht ohne Weiteres auf die Verhältnisse, wie sie bei der Bier'schen Stauung am Menschen sich finden, übertragen werden dürfen. Vor allem ist z. B. zu bedenken, dass die Stauung bei den Thierversuchen in einer Intensität und Dauer zur Anwendung kam, wie sie vom Menschen ceteris paribus nicht ertragen werden dürfte und wohl auch therapeutisch nicht indicirt ist. Ich hielt es daher nicht für uninteressant, den Einfluss, den die Bier'sche Stauung in ihrer therapeutischen Anwendungsweise beim Menschen auf die Schutzkräfte des Blutes ausübt, experimentell nachzuprüfen.

Diese Aufgabe bietet nun verschiedene Schwierigkeiten; zunächst musste natürlich von einer Untersuchung der Oedemflüssigkeit abgesehen werden, nur das Blutserum aus dem Capillarblute konnte in Betracht kommen und dieses konnte nur in verhältnissmässig kleinen Mengen gewonnen werden. Ich habe die Stauungen durchweg an der Hand vorgenommen, und zwar in der Weise, dass nach der Bier'schen Vorschrift die Gummibinde oberhalb des Handgelenkes umgelegt wurde; es

1) Centralblatt f. Bakteriologie. Bd. XXIII. 1. Abth. S. 345; s. a. Virchow's Archiv. Bd. 156.

2) Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. LX.

wurde nun vor Anlegung der Binde und nach einer gewissen Dauer der Stauung noch während die Binde lag, Blut aus der Fingerbeere der betreffenden Hand entnommen und in sterilen U-Röhrchen aufgefangen. Diese Capillarröhrchen wurden dann centrifugirt und das abgesetzte Serum am nächsten Tage in einer graduirten Capillar-Pipette zur weiteren Verarbeitung aufgefangen. Die Menge des für jede Einzelprobe auf diese Weise gewonnenen Serums betrug nun nicht mehr wie 0,1—0,2 ccm, zumal da auch Controlproben angesetzt werden mussten; es lässt sich eben aus dem Finger, besonders bei der ersten Entnahme, meist nicht mehr Blut gewinnen, wenigstens nicht ohne sehr tiefen Einstich; und einen solchen hielt ich, besonders da nach mehr minder kurzer Zeit die Blutentnahme wiederholt werden musste, nicht für angebracht bei diesen rein experimentellen Zwecken dienenden Versuchen. Es war übrigens bei Patienten mit chronischem Rheumatismus in den schlecht genährten anämischen Händen oft schwer genug, eine selbst für diesen bescheidenen Bedarf genügende Blutmenge zu gewinnen[1]).

Es wird nun allgemein gefordert, dass zur Anstellung bakterieider Reagensglasversuche — und um solche handelt es sich hier — jedes zu impfende Reagensglas mindestens 1,0 ccm Blutserum enthalten müsste. Ich habe aber in sehr zahlreichen Vorversuchen gefunden, dass in einem Röhrchen, das 0,1—0,2 ccm Serum in 1—2 ccm Kochsalzlösung verdünnt enthielt, sich ein bakterieider Versuch bei Verwendung entsprechend empfindlicher Bakterienculturen mit derselben relativen Genauigkeit anstellen lässt, als es bei Anwendung grösserer Mengen (1—2 ccm) des Blutserums der Fall ist.

Ueber die Methodik meiner Versuche will ich mich hier nicht näher auslassen; ich wandte das bekannte Buchner'sche Plattenverfahren an unter Befolgung der von M. Neisser in seiner Arbeit „Methodik des bakterieiden Reagensglasversuches“[2]) gegebenen detaillirten Vorschriften. Als die geeignetsten Bakterienarten erwiesen sich mir zwei Stämme von Bacterium coli und der Vibrio Metschnikoff; für diese Mikroorganismen besitzt das menschliche Blutserum eine sehr hohe baktericide Kraft. Wie gross dieselbe selbst für geringe Serummengen ist, geht aus Versuch 3 in der II. Tabelle hervor, wo ich die Werthe für ein Controlröhrchen, das kein Serum enthielt, hinzugefügt habe. Im Uebrigen habe ich derartige Vergleichsversuche in der Tabelle weggelassen, da nur solche Versuche darin aufgenommen sind, in denen sicher eine baktericide Wirkung des Serums nachgewiesen werden konnte. Andererseits musste die zugesetzte Bakterienmenge so gewählt werden, dass keine völlige Abtödtung durch das Serum eintrat. Denn es mussten nicht nur die in den ersten Stunden eintretende Abnahme der Bakterienzahl, sondern auch die Werthe für ihre Zunahme nach Erschöpfung der baktericiden Kraft des Serums mit einander verglichen werden.

---

1) Die Versuchspersonen waren theils Gesunde, theils Patienten, die an chronischem Gelenkrheumatismus litten.

2) Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin. A. Hirschwald. 1904.



Der besseren Uebersicht halber sind in der Tabelle die Versuche mit positivem (oder relativ positivem) Resultate von den negativen getrennt; von den letzteren sind nur einige Beispiele angeführt.

Betrachten wir nun die gefundenen Resultate, so geht vor Allem daraus hervor, dass sehr grosse Unterschiede in der baktericiden Kraft des Blutserums vor und nach der Stauung nicht zu constatiren sind; auch in den als positiv bezeichneten Fällen ist die Zunahme der baktericiden Kraft des Blutes nicht annähernd so gross, wie sie beispielsweise Hahn nach Injection von Tuberculin beim Menschen gefunden hat.[1]) Hahn giebt allerdings auch an, dass grosse Unterschiede nur da zu erwarten sind, wo die Leukocytenzahl durch den betreffenden Eingriff auf 13--14000 erhöht wird, und solche Erhöhungen haben wir durch die Bier'sche Stauung in keinem Falle (auch bei den hier nicht angeführten) constatiren können. Ueberhaupt glaube ich aus meinen Versuchen schliessen zu können, dass Vermehrung der Leukocytenzahl und Erhöhung der baktericiden Kraft des Blutes bei Bier'scher Stauung nicht nothwendig parallel zu gehen brauchen, was ja auch Hamburger schon bei Thieren beobachtet hat. In der Mehrzahl der Fälle fand sich allerdings die Leukocytenzahl etwas vermehrt (um 500 bis höchstens 3000).

Ist nun auch die Erhöhung der baktericiden Kraft des Blutes in unseren Fällen keine grosse, so sind doch immerhin die Unterschiede, die in der Tabelle I sich finden, deutlich; sie können, da sie alle in einer bestimmten Richtung liegen, meines Erachtens nicht ohne Weiteres als innerhalb der Fehlergrenze liegend angesprochen werden, wenn ich mir auch bewusst bin, dass man sich, was Hahn schon betont, sehr hüten muss, bei baktericiden Reagensglasversuchen auf kleine Zahlendifferenzen grossen Werth zu legen.[2])

Am constantesten findet sich die relative Zunahme der baktericiden Kraft des Blutes bei sehr **energischer** 1—2stündiger Stauung ausgeprägt, weniger regelmässig ist sie bei **längerer** Stauung ausgesprochen, auch hier ist sie nur bei intensiverer Anwendung vorhanden, ausserdem spielen hier offenbar auch individuelle Einflüsse mit. Uebrigens sei bemerkt, dass auch in den Fällen, die keine Aenderung der baktericiden Kraft zeigten, die Binden stets fest genug angelegt worden waren, um damit einen therapeutischen Effect (namentlich bei chronischem Gelenkrheumatismus) zu erzielen. In einigen „negativen“ Fällen (dieselben sind in der Tabelle nicht alle angeführt) war sogar leichte ödematöse Schwellung der Hand am Schlusse der Stauung vorhanden.

Ausser der baktericiden Wirkung des Blutserums ist auch dessen hämolytische Eigenschaft fremden Blutkörperchen gegenüber als Maassstab für die Grösse seiner Schutzkräfte mit herangezogen worden. Wenn auch Baktericidie und Hämolyse nach Ansicht der meisten Autoren nicht

---

1) Archiv für Hygiene. Bd. XXVIII. p. 325.

2) Auch Hamburger hält die Methode des Plattenverfahrens zur Anstellung baktericider Versuche für unvollkommen, bei der geringen Menge des zur Verfügung stehenden Blutes kamen aber andere Methoden für uns nicht in Frage.

I. Positive

Art und Dauer der Stauung	Grösse der Aussaat, Bakterienart, verwandte Serummenge	Keimzahl 1 Std.	Keimzahl 2 Std.	Keimzahl 3 Std.
1. Starke Stauung. Cyanotisch-dunkelrothe Verfärbung der Hand, zum Schluss etwas Schmerz u. Anästhesie. Blut bei der 2. Entnahme dunkel, deutlich venös. Dauer $1^1/_4$ Stunde.	Vibrio Metschnikoff vorher { a = 3326, b = 3810 nachher { a = 3440, b = 3257 Je 0,15 ccm Serum.		v. { a = 360, b = 410 n. { a = 103, b = 110	
2. Starke Stauung. Blut nachher nicht dunkler. Leichte Parästhesien der Hand. Dauer 1 Stunde.	Vibrio Metschnikoff vorher 1178 nachher 1216 Je 0,15 ccm Serum.			v. = 0 n. = 0
3. Stauung mässigen Grades. Hand geröthet, aber nicht cyanotisch. Blut bei 2. Entnahme deutl. venös. Dauer 1 Stunde.	Vibrio Metschnikoff vorher 1045 nachher 1386 Je 0,2 ccm Serum.		v. = 0 n. = 0	
4. Starke Stauung. Keine Cyanose, Blut nicht venös. Dauer 2 Stunden.	Bact. coli (schwacher Stamm). Einsaat bei b geringer als bei a vorher { a = 13041, b = 4454 nachher { a = 14868, b = 4205 Für a je 0,15 ccm Serum, für b je 0,08 ccm verwandt.	$^1/_2$ Std. v. { a = 15600, b = 4341 n. { a = 11150, b = 3240 1 Std. v. { a = 91, b = 44 n. { a = 27, b = 50	v. { a = 23, b = 21 n. { a = 10, b = 17	
5. Deutliche Röthung, etwas Schwellung, keine Schmerzen oder Parästhesien. Dauer 2 Stunden.	Vibrio Metschnikoff vorher 2079 nachher 2331 Je 0,1 ccm Serum.			v. = 16 n. = 3
6. Stauung mässigen Grades, keine sehr ausgesprochenen Veränderungen. Dauer 4 Stunden.	Bact. coli (schwacher Stamm) vorher 11623 nachher 8883 Je 0,2 ccm Serum.	$^1/_2$ Std. v. = 472 n. = 42 1 Std. v. = 5 n. = 3	v. = 2 n. = 0	
7. Stauung mässigen Grades. Dauer 4 Stunden.	Bact. coli (schwacher Stamm) vorher 4033 nachher { a = 4082, b = 1588 Je 0,1 ccm Serum.	v. = 9 n. { a = 9, b = 31	v. = 3 n. { a = 2, b = 0	
8. Stauung mit starker Röthung u. leichtem Oedem. Dauer $4^1/_2$ Stunden.	Bact. coli (resistent. Stamm) vorher { a = 26, b = 100 nachher { a = 38, b = 49 Je 0,125 ccm Serum.			v. { a = 12, b = 16 n. { a = 6, b = 8

Versuche.

nach						Bemerkungen
4 Std.	5 Std.	6 Std.	8 Std.	10 Std.	24 Std.	
		7 Std. v. { a = 25500 b = 27200 n. { a = 22100 b = 20900			unzählige	Leukocyten vorher 7400 nachher 10280
	v. = 0 n. = 0		v. = 168 n. = 5			
			v. = 0 n. = 1		v. = 1512 n. = 862	Leukocyten vorher 6920 nachher 6260
v. { a = 550 b = 586 n. { a = 143 b = 498		v. { a = 4551 b = 5859 n. { a = 1361 b = 3000			unzählige	Hier sind die Unterschiede besonders innerhalb der erst. halben Std. deutlich, sowie für die Werthe für a. Die Werthe für b sind b. d. gering. Menge des verwandten Serums nur vorsichtig z. beurtheil. Leukocyten vorher 6860 nachher 6920
		v. = 3685 n. = 340			unzählige	
v. = 61 n. = 72		v. = 1920 n. = 611		12 Std. v. = 34000 n. = 16400		
v. = 284 n. { a = 34 b = 9			v. = 28300 n. { a = 1948 b = 2342			
		v. { a = 8 b = 27 n. { a = 21 b = 7			v. { a = 1230 b = 10319 n. { a = 620 b = 310	Leukocyten vorher 6200 nachher 7260

Art und Dauer der Stauung	Grösse der Aussaat, Bakterienart, Verwandte Serummenge	Keimzahl 1 Std.	Keimzahl 2 Std.	Keimzahl 3 Std.
9. Stauung mässigen Grades. Keinerlei ausgesprochene Erscheinungen. Dauer $5^1/_2$ Stunden.	Bact. coli (schwacher Stamm) vorher 4095 nachher 3717 Je 0,1 ccm Serum.	v. = 6 n. = 3	v. = 7 n. = 5	
10. Längere Stauung mit Röthung der Hand, ohne Cyanose, keine wesentliche Schwellung. Dauer 8 Stunden.	Vibrio Metschnikoff vorher {a = 1588 b = 1251 nachher {a = 1212 b = 1675 Je 0,1 ccm Serum			v. {a = 312 b = 254 n. {a = 112 b = 98

II. **Negative**

Art und Dauer der Stauung	Grösse der Aussaat, Bakterienart, Verwandte Serummenge	Keimzahl 1 Std.	Keimzahl 2 Std.	Keimzahl 3 Std.
1. Stauung geringen Grades. Keine Schwellung, kein Schmerz. Dauer 1 Stunde.	Bact. coli, resistenter Stamm vorher 812 nachher 564 Je 0,2 ccm Serum.	v. = 13 n. = 13	v. = 0 n. = 0	
2. Stauung mässigen Grades. Kein Druckgefühl. Mässige Röthung, keine Schwellung. Dauer $1^1/_4$ Stunden.	Vibrio Metschnikoff vorher 1184 nachher 2016 Je 0,175 ccm Serum.			
3. Stauung ohne deutliche Röthung oder sonstige Reaction. Dauer $1^1/_4$ Stunden.	Vibrio Metschnikoff vorher 693 nachher 925 Je 0,05 ccm Serum (mit 1 ccm Kochsalzlösung). Controllaussaat (k) in 1 ccm Kochsalzlösung ohne Serum = 737.		v. = 1 n. = 0 K. = 787	
4. Stauung mässigen Grades mit geringer Röthung. Dauer $1^3/_4$ Stunden.	Bact. coli, schwacher Stamm vorher {a = 1972 b = 1251 nachher {a = 3200 b = 1588 Für a je 0,2 ccm Serum, für b je 0,09 ccm Serum verwandt.	v {a = 12 b = 4 n. {a = 22 b = 4	v. {a = 1 b = 2 n. {a = 0 b = 0	
5. Stauung mässigen Grades, in den letzten 2 Stunden lockert sich die Binde etwas, die Röthung zum Schlusse gering. Keine Schmerzen oder Parästhesien. Dauer 6 Stunden.	Bact. coli, resistente Cultur vorher {a = 53 b = 46 nachher {a = 80 b = 98 Für alle 4 Proben je 0.2 ccm Serum verwandt.			v. {a = 93 b = 123 n. {a = 62 b = 55
6. Mässige Stauung, Hand am Schlusse roth, nicht cyanotisch, etwas geschwollen. Kein Schmerz, keine Parästhesie. Dauer $6^3/_4$ Stunden.	Vibrio Metschnikoff vorher 1058 nachher {a = 1184 b = 794 Je 0,15 ccm Serum.			v. = 2 n. {a = 1 b = 0

nach						Bemerkungen
4 Std.	5 Std.	6 Std.	8 Std.	10 Std.	24 Std.	
v. = 434 n. = 143		v. = 6489 n. = 2205		v. = 28300 n. = 21540		
			Alle 4 Proben 30 – 40000 ohne wesentliche Unterschiede		unzählige	

Versuche.

nach					Bemerkungen
4 Std.	6 Std.	8 Std.	10 Std.	24 Std.	
		v. = 60 n. = 83			Leukocyten vorher 6600 nachher 7400
v. = 5 n. = 8		7 Std. v. = 2381 n. = 5514		Unzählige	
v. = 0 n. = 1 K. = 7686		7 Std. v. = 2 n. = 0 K. = ca. 50000		v. = 12 n. = 5	
v. {a = 2, b = 0} n. {a = 0, b = 0}			v. {a = 33, b = 407} n. {a = 1, b = 2438}		Leukocyten vorher 7800 nachher 9720
	v. {a = 28, b = 15} n. {a = 10, b = 16}		9 Std. v. {a = 240, b = 45} n. {a = 24, b = 68}	In allen 4 Proben unzählige, keine wesentlichen Unterschiede zwischen v. und n.	
		7 Std. v. = 1310 n. {a = 2003, b = 775}		Mehrere Hunderttausend, keine wesentlichen Unterschiede zwischen v. und n.	Leukocyten vorher 5400 nachher 6000

als identische Vorgänge angesehen werden können, so werden sie doch gemeinschaftlich als Abwehrmaassregeln des Organismus meistens betrachtet oder — um mit der Buchner'schen Schule zu sprechen — sie hängen beide vom Gehalt des Blutes an Alexinen ab. In diesem Sinne sind beispielsweise Untersuchungen der hämolytischen Eigenschaften des Blutes von Säuglingen von Moro[1]) angestellt worden; ferner gehört hierher eine kürzlich von Nagelschmidt[2]) publicirte Arbeit, in der eine Herabsetzung der normalen hämolytischen Eigenschaften des Blutes abgekühlter Thiere (parallelgehend mit Verminderung der Bactericidie) nachgewiesen wird. Da die Hämolyse-Versuche ausserdem noch vor den Bactericidie-Untersuchungen den Vorzug grösserer Exactheit haben, so habe ich ebenfalls in einer Reihe von Fällen bei Bier'scher Stauung die diesbezüglichen Eigenschaften des menschlichen Blutserums Kaninchenblutkörperchen gegenüber untersucht, ich konnte aber keine nennenswerthen Differenzen finden, auch da nicht, wo — wie bei zweistündiger sehr intensiver Stauung — in Analogie zu unseren bactericiden Untersuchungen am ehesten ein positives Resultat zu erwarten gewesen wäre.

Welche Schlüsse sind nun für die praktisch-therapeutische Anwendung der Bier'schen Stauung aus unseren Versuchen zu ziehen? Vor allen Dingen geht daraus hervor, dass die Erhöhung der bactericiden Kraft des Blutes, wie Eingangs schon betont, bei dieser Methode nicht das allein oder überhaupt wesentlich wirksame Moment ist; Bier warnt denn auch in seiner neuesten Publikation[3]) ausdrücklich davor, einseitig nur in dem Blute oder nur in den Leukocyten die Heilwirkung seiner Stauungsmethode bei Infectionsprocessen zu suchen. Hier kommen eine Reihe von Momenten gleichzeitig in Betracht, unter denen die Stromverlangsamung mit ihren Folgen (Stauungsödem mit erhöhter bactericider Kraft der Oedemflüssigkeit, Concentration der Stoffwechselprodukte der Bakterien in loco morbi, die ihrerseits ähnlich wie Tuberculin heilend wirken können [Heller]) eine bedeutsame Rolle spielt.

Andererseits geben doch unsere Versuche dem Verfahren, wie es Bier gerade bei Gelenktuberculose in letzter Zeit anwendet, eine gewisse experimentelle Stütze; denn sie zeigen, dass eine kurze, sehr energische („heisse") Stauung, die Bier jetzt für die Tuberculose-Behandlung empfiehlt, das Blut eher im Sinne einer Erhöhung der bactericiden Kräfte zu beeinflussen vermag, als eine vielstündige, weniger intensive Stauungshyperämie, von der man bei der Tuberkulose nun mehr und mehr abgekommen ist[4]).

Mit der Vorschrift Biers, bei acuten Eiterungen mindestens 10 Stunden lang zu stauen, stehen unsere Versuchsresultate nur in scheinbarem Widerspruche; denn es handelt sich bei diesen Entzündungsprocessen immer um sehr ausgesprochene heisse Stauung, die sich hier

---

1) Jahrbuch für Kinderheilkunde. Neue Folge. Bd. 55.

2) Festschrift zu Senator's 70. Geburtstag. Berlin. A. Hirschwald. 1904.

3) l. c.

4) Vgl. auch Tillmanns, Ueber Behandlung durch venöse Stauung. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. No. 4.

schon durch verhältnissmässig leichten Druck der Binde erzielen lässt, während an nicht entzündeten Extremitäten zur Erzielung eines solchen Grades der Hyperämie ein Bindendruck nothwendig wäre, der kaum so viele Stunden hindurch ertragen werden könnte. Es wäre übrigens von grossem Interesse, zu untersuchen, wie sich in derartig entzündeten Geweben die baktericide Kraft des Blutes unter dem Einflusse der Stauung verändert, jedoch dürfte die praktische Ausführung eines solchen Versuches auf Schwierigkeiten stossen.

Aehnlich wie bei acuten Eiterungen liegen die Verhältnisse bei gonorrhoischen Gelenkentzündungen. Auch da wird im acuten Stadium eine energische Stauungshyperämie leicht zu erzielen sein; ausserdem spielen aber hier die baktericiden Eigenschaften der Stauungshyperämie bei deren Heilwirkung vermuthlich nur eine untergeordnete Rolle, da die Gonokokken, wie es nach bisherigen Untersuchungen der Fall zu sein scheint, so wie so nur wenige Tage in den Gelenken lebensfähig bleiben können,

Zum Schlusse sei noch bemerkt, dass ich auch die Beeinflussung der baktericiden und hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Blutes durch hydrotherapeutische Allgemeinproceduren in einer grösseren Reihe von Fällen untersucht habe, ohne bisher eindeutige Resultate erhalten zu haben; jedenfalls konnte ich auch hier niemals sehr bedeutende Unterschiede finden, auch nicht bei Verwendung grösserer Serummengen. Die nächste Aufgabe wird nun sein, zu untersuchen, wie sich unter localer Einwirkung der activen Hyperämie (Hitzeproceduren, Alkoholverbände etc.) die baktericide Kraft des Blutes beim Menschen verhält und ob sie dadurch stärker beeinflusst wird wie durch die Stauungshyperämie, was Buchner vermuthet, während Bier der entgegengesetzten Ansicht ist.

XLII.

Aus dem Laboratorium der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Vergleichende Untersuchungen über Pfeilgift-Glykoside und andere Glykoside der Digitalisgruppe mit Hilfe des Brechungsexponenten und der Dispersion.

Von

Dr. **M. Krause.**

Bei der Identitätsfeststellung von aus Kamerunlanzen isolirter Pfeilgifte mit Hilfe des Abbé-Pulfrich-Zeiss'schen Refractometers kam ich auf den Gedanken, die gesammten Pfeilgifte, die Herr Geheimrath Brieger und Dr. Diesselhorst resp. Brieger und ich isolirt haben, refractometrisch zu untersuchen. Beim Durchlesen der Literatur auch anderer Pfeilgiftforscher war es mir aufgefallen, dass zwischen verschiedenen Körpern, die von verschiedenen Pflanzen stammten, gewisse Beziehungen sowohl in chemischer als auch in physiologischer Hinsicht zu bestehen schienen, was Brieger[1]) und ich auch schon in einer früheren Arbeit erwähnt habe. Auch hatte Böhm[2]) in seiner Arbeit über das Echugin, ein Glykosid aus Adenium Böhmianum, eine Apocynace, die in Süd-West-Afrika zur Pfeilgiftbereitung benutzt wird, auf die merkwürdige Thatsache aufmerksam gemacht, dass das Digitalin und das Echugin dieselbe procentuale Zusammensetzung haben. Rufen doch alle von uns bisher isolirten afrikanischen Pfeilgifte, soweit sie Glykoside sind, einen systolischen Herztod hervor. Ist doch das wirksame Princip der Pfeilgifte ein stickstofffreies Glykosid, das von verschiedenen Apocynaceen stammt. Die Kohlenwasserstoffbestimmungen, die Schmelzpunkte und manche andere Daten stimmen, resp. stimmen fast, überein. Die geringen Abweichungen bei den Analysen, Schmelzpunkten sind wohl nur auf mehr oder minder reine Substanz der einzelnen Forscher zurückzuführen, da den meisten Autoren nur äusserst geringe Mengen von oft nicht absoluter Reinheit zur Verfügung gestanden haben. Zum besseren Ueberblick über das vorher Gesagte habe ich am Schlusse dieser Arbeit

1) L. Brieger und Dr. M. Krause, Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. Bd. I. Heft 2.

2) Arch. f. Path. u. Pharmak. Bd. 26. 889.

eine Zusammenstellung aller Daten gemacht, die mir von den einzelnen Körpern wichtig zu sein schienen und die deutlich zeigen, dass die oben ausgesprochenen Behauptungen nicht unberechtigt sind. Ich hatte, wie schon erwähnt, ein aus Kamerunlanzen isolirtes Pfeilgift-Glykosid mit dem von Zeiss verbesserten Abbé-Pulfrich'schen Refractometer untersucht und für dieses Glykosid auf 4 Decimalen genau dieselbe Refractometerzahl bei gleicher Temperatur, Concentration und Stellung der Dispersions-Correctionsprismen gefunden, wie bei einem Strophantinpräparat aus Strophantus gratus, das uns Herr Professor Thoms[1]) freundlichst überlassen hatte. Ich untersuchte nun unsere sämmtlichen Pfeilgiftpräparate und fand bei allen Pfeilgift-Glykosiden Afrikas aus verschiedenen Gegenden und verschiedenen Ursprungs die gleiche Refractometerzahl, sowohl bei den amorphen resp. kryptokrystallinischen, wie bei den krystallisirten. Der Unterschied, der sich bei einigen zeigte, in der vierten Decimale um eine Einheit, dürfte nicht in Betracht kommen, da nach Brühl[2]), der umfangreiche Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Refractometerzahl, (Brechungsexponent) und Constitution gemacht hat, der Ausschlag, den eine Vergrösserung des Moleküls um ein Kohlenstoffatom oder CH_2-Gruppe veranlasst, grösser sein muss als in der vierten Decimale um eine Einheit. Bemerkt sei noch, dass von verschiedenen Körpern verschiedene Lösungen derselben Concentration hergestellt wurden, um nach Möglichkeit Versuchsfehler auszuschliessen. Es konnte kein Zufall sein, dass alle untersuchten Körper in zweiprocentiger Lösung bei 15° C. und gleicher Stellung der Dispersions-Correctionsprismen (Trommelablesung 41,3) sämmtlich dieselben Werthe bis auf eine Einheit in der vierten Decimale ergaben, vielmehr ist die Behauptung nicht unberechtigt, dass hier ein und dieselbe Substanz vorliegt, da die Molekularrefraction die Summe der Atomrefraction ist, und diese wird noch durch die verschiedenen Bindungen der Atome beeinflusst. Nach Brühl hat z. B. das Sauerstoffatom, je nachdem es ein Hydroxylsauerstoff, ein Aethersauerstoff, ein Carbonylsauerstoffatom ist, einen verschiedenen Refractionswerth.

Wäre also nur die Molekulargrösse bei den Körpern dieselbe, so würde die verschiedenartige Bindung innerhalb der einzelnen Gruppen oder der Gruppen untereinander einen anderen Refractionswerth hervorrufen. Es muss also auch der Constitution nach dieselbe Verbindung bei den einzelnen Körpern vorliegen. Die Verschiedenheiten in dem Krystallisationsvermögen, der spec. Drehung können also nur darauf beruhen, dass es sich bei den vermeintlich verschiedenen Körpern nur um ein und dieselbe Verbindung in stereoisomerer verschiedener Form handelt, resp. um Mischungen stereoisomerer Körper. Die grosse Aehnlichkeit der künstlichen Glykoside in ihrem Verhalten mit den in den Pflanzen vorkommenden, so z. B. in ihrem Verhalten gegen Phenylhydrazin, gegen Fehling'sche Lösung und gegen Fermente, lässt die Ansicht zu, dass

---

1) Monographie über die Strophantusfrage von Gilg, Schedel und Thoms. Berlin 1904.

2) Zeitschrift f. physikalische Chemie. 7 (1891). 16, 22, 25 (1895–1898).

Körper	Autor	Ausgangsmaterial	Analyse	Schmelzpunkt	
Digitalin.	—	Glykosid aus Digitalis-Samen.	C 59,95 H 8,05	ca. 217°.	
Digitonin.	Schmiedeberg.	Samen von Digitalis purpurea.	—	Fangen bei 225° an, bei 235° geschmolzen.	In Wasser unlöslich.
Digitoxin.	Schmiedeberg.	Glykosid? a. Blättern.	$C_{34}H_{54}O_{11} + H_2O$	Wasserhalt. 145°, wasserfrei 240°.	
Digitophyllin.	Kiliani.	Aus Digitalisblättern.	—	ca. 230—232°, bei 224 unverändert.	
Digital. crystallisée.	—	Dito.	—	Identisch mit obigem Digitonin.	
Digitin.	—	—	—	Digitonin.	
Digitalein, Digitalen.	—	—	—	Mischung zweier oder mehrerer Substanzen.	
Strophantin.	Arnaud, Kohn und Kulisch.	Strophantus Kombé-Samen.	$C_{32}H_{48}O_{16}$	ca. 179°.	
Strophantin.	Thoms.	Samen Strophantus hispidus.	C 59,95 pCt. H 7,81 „	187—189°.	
Strophantin.	Fraser.	Strophantus Kombé.	—	207°.	
Lanzengift, Strophantingift a. Kamerun-Lanz. (Krause).	Brieger und Krause.	Strophantus gratus?	—	—	
Ouabaïn (Arnaud.	Arnaud.	Ouabaïoholz Acocanthera Ouabaïo-Samen Strophantus glaber.	$C_{30}H_{46}O_{12}$	180—200°.	
Ouabaïn (Lewin u. E. Merck).	Lewin, E. Merck.	Acocanthera Chimperi u. Deflersii.	I. II. C 58,32 pCt. 59,35 pCt. H 8,01 „ 7,88 „	Bläht sich bei 170—180°.	
Ukambin (Paschkis).	Paschkis.	Wakambagift.	C 53,43 pCt. H 7,94 „	179°.	
Wakambagift (Brieger).	Brieger.	Pfeile der Wakamba.	$C_{24}H_{46}O_{13}$	182—184°.	
Wagogogift (Brieger).	Brieger.	Pfeile der Wagogo.	dito	182—184°.	
Wapogorrogift (Brieger).	Brieger und Diesselhorst.	Pfeile der Wapogorro.	I. II. C 56,01 pCt. 57,91 pCt. H 7,51 „ 7,89 „	I. 185—187°. II. 175—181°.	
Abessinin (Brieger, Krause).	Brieger und Krause.	Aus Wurzeln, Holz u. Blättern der Acocanthera abessinica aus Ost-Afrika.	—	—	
Echugin.	Böhm.	Adenium Böhmianum.	C 59,96 pCt. H 8,16 „	185°.	

* Dispersion (Trommelablesung) 41,3. 15° C.

man bei den natürlichen Glykosiden, ebenso wie bei den synthetischen, zwischen stereoisomeren (α und β) Glykosiden, resp. Mischungen derselben, zu unterscheiden hat. Aus dem Verhalten der Glykoside gegen Enzyme hat in neuerer Zeit E. Fischer in seinen klassischen Arbeiten

Der von mir gefundene Brechungsexponent*	Drehung	Krystallform	Reactionen	Tödtliche Dosis
1,3359	—	Nadeln.	—	—
—	αD = — 50° in essigsaurer Lösung.	Nadeln.	—	—
—	—	Kleine Prismen.	—	1 mg
—	—	do.	—	—
—	—	Tafelförmige Krystalle.	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
1,3360	Inactiv.	Krystallinisch.	—	—
1,3360	αD = — 30,8° bei 20°.	Amorph.	—	—
—	Optisch activ αD = — 30,8.	Krystallinisch.	—	—
1,3360	—	Viereckige Blättchen.	—	—
—	αD = — 30,6.	Krystallinisch.	Mit conc. H_2SO_4 rothbraun mit grüner Fluorescenz.	—
—	αD = — 32.	Amorph.	do.	0,002 g pro Kilo Kaninchen.
—	—	Krystallinisch.	Mit conc. H_2SO_4 gelbroth mit grüner Fluorescenz.	—
1,3359	—	do. Nadeln.	Mit conc. H_2SO_4 rothbraun mit grüner Fluorescenz.	0,0003 g pro Kilo Kaninchen.
1,3360	—	Nadeln.	—	—
1,3359	—	do.	—	I. 0,0005 g pro Kilo Kaninchen.
1,3360	—	Amorph.	—	—
—	Inactiv.	Krystallisirt.	Conc. H_2SO_4 dunkelrothgelb.	0,1 mg pro Kilo Kaninchen.

über die Constitution der Glykoside Schlüsse gezogen, die für das Vorhandensein stereoisomerer Verbindungen von Glykosiden von entscheidender Bedeutung waren. Für meine Behauptung, dass die verschiedenen Strophantinpräparate sowie die aufgeführten Pfeilgifte, die von

verschiedenen Apocynaeen stammen und die, wie schon erwähnt, dieselbe spec. Molekularrefraction besitzen, ein und dieselbe Constitution haben, kann ich noch weiter als Beweismittel anführen, dass bestimmte Enzyme sich diesen Glykosiden gegenüber insofern gleichmässig verhielten, als ein und dasselbe Enzym auf verschiedene Glykoside spaltend im Organismus des Thieres einwirkten. Bei den Pfeilgiftuntersuchungen im Auftrage der Kaiserlichen Colonial-Abtheilung des Auswärtigen Amtes wurde nicht zuletzt darauf hingearbeitet, ein Mittel zu finden, dass die ausserordentlich giftige Wirkung der Pfeilgiftglykoside zu vernichten vermag. Da man ja gegen Glykoside nicht immunisiren kann wie gegen Toxine, so war man gegen die starke Wirkung der Pfeilgifte machtlos. Ist doch z. B. das Lanzengift der Kameruner 40 Mal so giftig als das Gift der Kreuzotter. Andererseits werden Glykoside im Pflanzenorganismus gespalten, so wird z. B. in den bitteren Mandeln ein Glykosid, das Amygdalin, durch ein Ferment, das Emulsin gespalten. Wir kamen daher auf den Gedanken, die Pfeilgiftwirkung durch Fermente zu vernichten, was auch bis zu einem gewissen Grade gelang. Merkwürdiger Weise übten Fermente, die als Glykosid spaltend bekannt sind, keine Wirkung aus, vielmehr wurde ein anderes Ferment gefunden, das auf sämmtliche Pfeilgiftglykoside, die wir probirten, reagirte; vielleicht ein weiterer Beweis dafür, dass es sich um ein und dieselbe chemische Verbindung handelt.

Die Wirkung der Enzyme auf Pfeilgiftglykoside ist schon seit längerer Zeit der Gegenstand meiner Untersuchungen in Gemeinschaft mit Herrn Geheimrath Brieger. Die Ergebnisse hierüber werden seiner Zeit in dieser Zeitschrift veröffentlicht werden. Wenn schon bei den aufgeführten Körpern dieselbe Refractometerzahl beobachtet wurde, so war es interessant, dass ein anderes Glykosid, das zwar nicht von einer Apocynace stammt, aber den Pfeilgiftglykosiden in chemischer, wie auch in physiologischer Beziehung sehr ähnlich ist, wie auch schon Böhm l. c. beobachtet hat, ebenfalls denselben Brechungsexponent besitzt. Es ist das aus dem Samen von Digitalis purpurea gewonnene Glykosid Digitalin. Ich habe am Schlusse dieser Arbeit die Digitalis-Präparate zusammengestellt mit Rücksicht auf die Bedeutung, die alle Präparate der Digitalisgruppe noch heute trotz des enormen Aufschwungs der durch die synthetische Chemie gewonnenen Arzneimittel haben. Einige kurze experimentelle Untersuchungen der Digitalispräparate haben mich zu der Ansicht gebracht, dass man unter den bisher isolirten Körpern nur zwischen drei verschiedenen Körpern der Digitalispflanze zu unterscheiden hat, nämlich ein in Wasser lösliches Glykosid, dem Digitalin, stereoisomer mit Strophantin, Echugin etc., ferner ein in Wasser fast unlösliches, in Alkohol leicht lösliches Glykosid, dem Digitalin crystalisée, und einem ebenfalls in Wasser unlöslichen Körper, der kein Glykosid ist, dem Digitoxin. Eine genaue Untersuchung der Digitalispräparate wird der Gegenstand einer späteren Arbeit des obigen Instituts sein. Ich möchte nur noch zeigen, wie wenig sicher und zuverlässig zur Zeit die sehr umfangreiche Digitalisliteratur ist. So schreibt z. B. J. L. van Rijn in seiner Monographie der Glykoside (Berlin, Bornträger 1900, S. 421):

„Digitoxin ist der glykosidische Bestandtheil der Blätter von Digitalis purpurea.“ Schmiedeberg schreibt in seinem Grundriss der Arzneimittellehre (Leipzig, Vogel 1895, S. 168): „Dagegen ist das in Wasser gänzlich unlösliche Digitoxin kein Glykosid.“ Ich könnte leicht noch verschiedene derartige Widersprüche der Digitalis-Literatur anführen. Ob die bisherige übliche Bereitung des Digitalis-Infuses die zweckmässigste ist, lasse ich vorläufig dahingestellt sein. Thatsache ist jedenfalls, dass oft von ein und derselben Droge (Blätter) verschieden stark wirkende Aufgüsse erhalten werden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die isolirten Digitalispräparate ursprünglich in der Pflanze zu einem Molekül verkuppelt waren, so dass erst bei dem Bestreben, den einen oder den anderen Körper zu isoliren, eine Dissociation des grossen Moleküls eingetreten ist. Hierfür spricht die von vielen Medicinern gemachte Beobachtung, dass die einzelnen Präparate von Digitalis, auch selbst gemischt, bisher nicht den, obwohl in seiner Concentration unzuverlässigen, Infus in seiner therapeutischen Wirkung auf das Herz zu ersetzen vermochten.

XLIII.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber die Ausscheidung des Jods im Schweiss und Urin.

Von

Stabsarzt Dr. **Kellermann,**

commandirt zum Institut.

II[1]).

Nach den Ergebnissen der Untersuchungen über die Ausscheidung des Jods im Schweiss, welche ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. phil. M. Krause ausgeführt hatte, und über welche ich in der vorigen Nummer dieser Zeitschrift berichtet habe, lag der Gedanke nahe, auch einmal quantitative Bestimmungen hierüber anzustellen, um zu erfahren, wie viel des eingeführten Jods im Schweiss, wie viel im Urin ausgeschieden wird. Wir gingen dabei von der Methode aus, welche von Anten[2]) näher beschrieben ist. Dieselbe ist nach ihm von Rabourdin angegeben und von Baumann[3]) zur Jodbestimmung in den Schilddrüsen benutzt worden. Das Verfahren ist ein colorimetrisches und besteht kurz in Folgendem:

Eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Flüssigkeit — wir nahmen zunächst den Urin eines Mannes, der täglich etwa 2,5 g Jodnatrium einnahm, und zwar nach Anten 20 ccm — wird in einer Nickelschale mit ca. 2 g Natriumhydrat in Substanz versetzt. Sodann wird über kleiner Flamme langsam verdampft, dann durch stärkeres Erhitzen verkohlt und der Rückstand durch Zusetzen von 1—2 g Salpeter weiss gebrannt. Die Schmelze wird in etwas Wasser gelöst, filtrirt und tüchtig nachgewaschen. Das Filtrat haben wir sodann in einem hohen, engen Glascylindergefäss vorsichtig — um ein Aufschäumen möglichst zu verhindern — mit verdünnter Schwefelsäure im Ueberschuss versetzt und dann mit 10 ccm Schwefelkohlenstoff gut ausgeschüttelt. Hierbei geht das durch die Schwefelsäure in Freiheit gesetzte Jod in den Schwefelkohlenstoff über und theilt diesem eine mehr oder weniger dunkle rosenrothe Farbe mit. — Eine Vergleichsflüssigkeit wird in der Weise her-

---

1) I. siehe Bd. I, Heft 1 dieser Zeitschrift.

2) Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn. Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48. 1902.

3) Ueber das normale Vorkommen des Jods im Thierkörper. III. Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. physiolog. Chemie. 22. Bd. 1896/97.

gestellt, dass man in einem gleichen Cylindergefäss eine entsprechende Menge Natriumsulfatlösung mit etwas Schwefelsäure im Ueberschuss und einem Körnchen Natriumnitrit versetzt und ebenfalls 10 ccm Schwefelkohlenstoff zusetzt. Dieser Mischung wird dann eine Lösung von Jodkalium (0,2 : 1000,0) unter stetem Umschütteln tropfenweise zugesetzt, bis die Farbe des Schwefelkohlenstoffs ebenso intensiv roth ist als im ersten Gefäss. Aus der Menge des verbrauchten Jodkalium lässt sich dann leicht die Menge des Jods im Urin berechnen. —

Nachdem wir nach dieser Methode eine Reihe von Untersuchungen sowohl des Urins wie des Schweisses eines Patienten ausgeführt hatten, erhielten wir eines Tages bei der Untersuchung einer Schweissportion ein vollständig negatives Resultat, während doch die qualitative Probe, wie wir sie schon früher ausgeführt hatten, eine — wenn auch schwache — positive Reaction gab. Wir wiederholten sofort mit einer anderen Portion desselben Schweisses und unter Beobachtung der grössten Vorsicht beim Eindampfen etc. die Untersuchung noch einmal, jedoch wieder mit völlig negativem Resultat. Dies musste uns zu der Ueberzeugung bringen, dass bei der Methode von Anten beträchtliche Mengen von Jod verloren gehen. — Wir beschlossen darauf, von dem Veraschen ganz Abstand zu nehmen, und versetzten 20 ccm des Schweisses in unserm Cylindergefäss direct mit verdünnter Schwefelsäure und Natriumnitrit analog der Vergleichsflüssigkeit, schüttelten mit 10 ccm Schwefelkohlenstoff aus und erhielten nun eine schwach positive Reaction, die wir weiter nach dem obigen Verfahren quantitativ bestimmen konnten.

Um uns noch weiterhin von der Anwendbarkeit unserer Methode zu überzeugen, untersuchten wir nach ihr auch den Urin desselben Tages, welchen wir schon vorher nach der Veraschmethode untersucht hatten. Es zeigte sich dabei genau die doppelte Menge; während die erste Untersuchung nach der Veraschmethode 0,12 pCt. Kal. jodat. ergeben hatte, erhielten wir jetzt 0,24 pCt. Dieses Ergebniss musste also noch mehr die Ueberzeugung befestigen, dass bei der Anten'schen Methode beträchtlichere Mengen von Jod verloren gehen. — Um nun unsere Methode des Näheren zu prüfen, versetzten wir jodfreien Urin mit bekannten Mengen von Jodkaliumlösung und überzeugten uns, dass die gefundenen Werthe, wenn beim Umschütteln der Flaschen die nöthige Vorsicht gehandhabt wird, eine Genauigkeit der Methode ergeben, die allen an sie gestellten Forderungen genügt. Bei einer hell rosenroth gefärbten Flüssigkeit ist man im Stande — wie wir uns wiederholt durch Hinzuziehen Unbetheiligter überzeugt haben — auf 0,1 mg Jod genau die Concentration zu schätzen. — Je dunkler rosenroth die Flüssigkeit gefärbt ist, desto schwerer ist es, sie zu vergleichen; es ist daher zweckmässig, vorher durch eine qualitative Probe den annähernden Jodgehalt festzustellen. Je nach dem Ausfall der Farbenreaktion haben wir daher später nicht mehr — wie Anten vorschlägt — 20 ccm Urin untersucht, sondern sind von 10 bis 2,5 ccm herabgegangen. — Als ein Uebelstand zeigte sich die oft eintretende Trübung des Schwefelkohlenstoffs, welche die Vergleichung sehr erschwerte. Wir versuchten dagegen zuerst Ausschütteln

des Urins mit Aether, hatten aber davon keinen Erfolg. Dagegen bewährte sich ein anderes Verfahren sehr gut, welches wir dann in der Folge stets anwandten. Danach gestaltete sich die Methode folgendermaassen:

Eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Flüssigkeit (Urin oder Schweiss), und zwar je nach Ausfall der qualitativen Probe, wird mit etwa der gleichen Menge Aluminiumhydroxyd (zur Klärung) versetzt, dann filtrirt und mit heissem Wasser mehrere Male gut nachgewaschen. Das Filtrat wird dann im Cylindergefäss mit ca. 5 ccm verdünnter Schwefelsäure und 10 ccm Schwefelkohlenstoff gemischt, ein etwa linsengrosses Stück Natriumnitrit zugesetzt, gut durchgeschüttelt und absetzen gelassen. — Die Vergleichsflüssigkeit haben wir einfach mit Wasser, ebenfalls ca. 5 ccm Schwefelsäure, 10 ccm Schwefelkohlenstoff und einem linsengrossen Stück Natriumnitrit hergestellt und dann Jodkaliumlösung (0,2 : 1000,0) tropfenweise zugesetzt. —

Die ersten Untersuchungen betrafen einen 32 jährigen Mann, G. M., der an Ischias leidet. Dieselben wurden grösstentheils noch nach der Veraschmethode ausgeführt, weshalb ich allzu grossen Werth auf die Resultate nicht legen möchte. Der Patient erhielt vom 16. Oktober 1904 ab Jodnatrium (6,0 : 200,0, dreistündlich einen Esslöffel). Die Beobachtungszeit erstreckte sich bis zum 1. November 1904. Der Patient hat in dieser Zeit im Ganzen 42 g Jodnatrium erhalten, welches pro die 2,625 g im Durchschnitt ergiebt. — Die 24 stündigen Harnmengen wurden vom 19. October ab von einem Morgen zum andern gemessen. Am 25. und am 31. October erhielt Patient ein Bettschwitzbad, wobei der Schweiss gesammelt wurde. — In nachfolgender Tabelle habe ich die täglichen Harnmengen sowie die an verschiedenen Tagen im Urin und Schweiss gefundenen Werthe für Jodkalium (in Procenten und auf die tägliche Urinmenge umgerechnet) zusammengestellt:

Datum	24 stünd. Harnmenge	Specif. Gewicht	Kal. jod. im Urin	Schweiss	Kal. jod. im Schweiss	Bemerkungen
20. Okt.	960	1021	—	—	—	—
21. "	1080	1019	0,03 pCt. = 0,324 g	—	—	—
22. "	1200	1017	0,14 pCt. = 1,68 g	—	—	—
23. "	1250	1017	—	—	—	—
24. "	1300	1011	—	—	—	—
25. "	700	1019	0,15 pCt. = 1,05 g	—	—	—
26. "	260	1023	—	70	0,0005 pCt. = 0,00035 g	Durchfälle.
27. "	900	1018	—	—	—	—
28. "	1800	1017	0,2 pCt. = 3,6 g	—	—	? Wegen zu dunkl. Farbe des Schwefelkohlenstoffs unsicher.
29. "	1750	1014	—	—	—	—
30. "	1800	1013	—	—	—	—
31. "	1400	1015	—	—	—	—
1. Nov.	1235	1023	0,24 pCt. = 2,964 g	115	0,0012 pCt. = 0,00138 g	—

Sind diese Resultate auch — wie erwähnt — mit Vorsicht aufzunehmen, so scheint mir doch wenigstens soviel aus ihnen hervorzugehen, dass die im Schweisse ausgeschiedenen Jodmengen minimal sind, und im Verhältniss zu den auf dem Urinwege ausgeschiedenen nicht in Betracht kommen.

Bei den folgenden Untersuchungen kam es mir nun hauptsächlich darauf an, festzustellen, wie viel von dem eigenommenen Jod im Urin wieder ausgeschieden wird. In einem Falle habe ich auch untersucht, wie lange überhaupt die Ausscheidung des Jods im Urin nach Aussetzen der Zufuhr noch dauert resp. wie rasch die Abnahme der Ausscheidung nach Aufhören der Jodeinnahme erfolgt. — Ich habe zu diesem Zweck möglichst zusammenhängende, sich über mehrere Tage erstreckende Untersuchungsreihen angestellt, genau festgestellt, was an jedem Tage eingenommen und ausgeschieden wurde, und dann die Durchschnittswerthe pro die berechnet. — Die Untersuchungen erstreckten sich auf drei Patienten, alle drei mit gesunden Nieren: 1. P. T., 45jähriger Mann, Tabes dorsalis incipiens. 2. G. G., 25jähriger Mann, Arthritis chronica. 3. O. S., 38jähriger Mann, Tabes dorsalis incipiens.

Patient T. erhielt vom 19. November 1904 ab Jodnatrium (6,0 : 200,0 dreistündlich einen Esslöffel). Er nahm täglich 5 Esslöffel, d. i. pro die **2,25** g Natr. jodat. Am 16. December wurde das Mittel ausgesetzt. — Die Urinmengen wurden vom 28. November ab von einem Morgen zum andern gemessen. Ich lasse dieselben nebst den im Urin gefundenen und berechneten Werthen für Jodkalium folgen. Am 7. December wurde auch im Schweiss eine Jodbestimmung ausgeführt.

Datum	24 stündige Harnmenge	Kal. jodat. im Urin	Schweiss	Kal. jodat. im Schweiss
29. Nov.	1800	0,09 pCt. = 1,6 g		
1. Dec.	2600	0,1 „ = 2,6 g		
3. „	2500	0,12 „ = 3,0 g		
4. „	1800	0,12 „ = 2,2 g		
5. „	2000	0,13 „ = 2,6 g		
6. „	2100	0,04 „ = 0,8 g		
7. „	2100	0,044 „ = 0,9 g	25	0,007 pCt. = 0,002 g
8. „	1850	0,072 „ = 1,3 g		
9. „	2100	0,08 „ = 1,7 g		
10. „	2500	0,076 „ = 1,9 g		
15. „	2600	0,076 „ = 2,0 g		
16. „	2600	0,08 „ = 2,1 g		
17. „	2100	0,036 „ = 0,8 g	—	—
18. „	2000	0,012 „ = 0,24 g	—	—
19. „	1600	0,001 „ = 0,016 g	—	—
20. „	2560	Negativ.	—	—

Zieht man das Mittel aus den an den verschiedenen Tagen bis zum 16. December im Harn gefundenen Jodmengen, so ergiebt sich pro die: **1,9** g Kal. jodat. — Einer Einnahme von täglich 2,25 g Natr. jodat. = 1,9 g Jod würde also eine Ausscheidung durch den Harn von 1,9 g Kal. jodat. = 1,45 g Jod gegenüberstehen, und es bleiben 0,45 g Jod Rest, welche auf anderen Wegen den Körper verlassen oder auch im

Körper zurückgehalten werden. Das heisst mit anderen Worten: Von dem eingenommenen Jod werden 76,3 pCt. oder über $^3/_4$ durch die Nieren ausgeschieden. — Was die Dauer der Ausscheidung nach Aussetzen der Einnahme betrifft, so sehen wir, dass dieselbe rasch abnimmt und bald ganz beendet ist. Patient hatte am 16. December noch zwei Esslöffel eingenommen, den letzten um 11 Uhr Vormittags. Darauf fanden sich im Harn vom 16. zum 17. December noch 0,8 g Kal. jodat., am 18. noch 0,24, am 19. 0,016 g und am 20. war nichts mehr nachzuweisen. Die Ausscheidung der letzten nachweisbaren Reste war also in ca. 60 Stunden nach Aussetzen des Mittels beendet. — Betreffend die Ausscheidung des Jods durch den Schweiss zeigt auch dieser Fall, dass dieselbe minimal ist, sodass die gerade an dem betreffenden Tage gefundene geringere Menge Jod im Urin wohl nicht als durch die Schwitzprocedur beeinflusst angesehen werden kann, sondern ein zufälliges Zusammentreffen ist.

Patient G. erhielt vom 13.—18. December 1904 Jodnatrium (10,0 : 100,0 täglich drei Theelöffel). Am 19. December wurde das Medicament ausgesetzt, und erst am 20. wieder mit der Einnahme begonnen; jedoch erhielt Patient an letzterem Tage nur einen Theelöffel und erst vom 21. ab wieder regelmässig drei Theelöffel pro die. Es erklärt sich daraus die im Urin vom 20. zum 21. gefundene sehr geringe Jodmenge, und muss dieser Tag daher auch für die weitere Berechnung ausgeschaltet werden. — Der benutzte Theelöffel fasste 5 ccm; Patient erhielt also pro die: **1,5** g Natr. jodat.

Datum	24 stündige Harnmenge	Kal. jodat. im Urin
15. Dec.	1400	0,1 pCt. = 1,4 g
16. „	900	0,12 „ = 1,1 g
17. „	800	0,12 „ = 1,0 g
(21. „	1000	0,02 „ = 0,2 g)
22. „	900	0,19 „ = 1,7 g
5. Jan.	1250	0,12 „ = 1,5 g
6. „	1100	0,12 „ = 1,3 g
7. „	1600	0,056 „ 0,9 g
8. „	1800	0,06 „ = 1,1 g
9. „	1320	0,048 „ = 0,6 g
10. „	1280	0,08 „ = 1,0 g

Das tägliche Mittel des im Harn ausgeschiedenen Jods ist also **1,16** g Kal. jodat. — In diesem Falle steht demnach einer Einnahme von 1,5 g Natr. jodat. = 1,27 g Jod eine Ausscheidung durch die Nieren von 1,16 g Kal. jodat. = 0,887 g Jod gegenüber, d. h. ca. 70 pCt.

Patient S. endlich erhielt vom 11. Januar 1905 ab Jodnatrium (10,0 : 100,0 täglich drei Theelöffel), d. i. also pro die **1,5** g Natr. jodat. Ueber die Ausscheidung giebt die Tabelle S. 691 Aufschluss.

Patient hat also während der Beobachtungszeit (6 Tage) im Ganzen 9 g Natr. jodat. = 7,6 g Jod eingenommen und 7,8 g Kal. jodat. = 5,967 g Jod im Urin ausgeschieden, oder im Durchschnitt pro die: **1,3** g Kal. jod. 0,9945 g Jod. Das sind 78,4 pCt.

Datum	24 stündige Harnmenge	Kal. jodat. im Urin
12. Jan.	2090	0,048 pCt. = 1,0 g
13. „	1900	0,072 „ = 1,4 g
14. „	2200	0,072 „ = 1,6 g
15. „	2070	0,056 „ = 1,2 g
16. „	2400	0,06 „ = 1,4 g
17. „	1890	0,064 „ = 1,2 g
		Summa 7,8 g

Wir haben also bei unseren Untersuchungen gefunden, dass von dem eingenommenen Jod 76,3 (resp. 70 und 78,4) pCt. durch die Nieren ausgeschieden werden, d. h. durchschnittlich $^3/_4$ der Gesammteinnahme.

Wie ich bereits in meiner vorigen Arbeit erwähnt habe, hat Kniffler[1]) bei innerer Anwendung von Jodoform gefunden, dass $^2/_3$ davon durch den Harn ausgeschieden werden. — Nach kürzlicher Mittheilung des chemischen Untersuchungs-Amtes der Stadt Dresden[2]) wurden dort im Urin eines Kranken, der innerhalb 15 Tagen 140 ccm einer 50 procentigen Epijodinglycerinspirituslösung percutan bekommen hatte, 0,306 g Jod im Liter gefunden, bei einem andern Kranken, welcher täglich 1,5—2 g Jodkalium in wässriger Lösung einnahm, 0,379 g Jod im Liter. Letzteres würde — zum Vergleich auf Kal. jodat. umgerechnet — ca. 0,5 g Kal. jodat. pro Liter Harn betragen, ein Werth, welcher eine geringere Ausscheidung durch den Urin bedeuten würde, als die von mir gefundene. (Die tägliche Urinmenge im Durchschnitt zu $1^1/_2$ Liter gerechnet: 0,75 g; bei einer Einnahme von 1,5—2 g Kal. jodat. also knapp die Hälfte.) Die Untersuchungen in Dresden wurden aber auch nach einer Veraschmethode angestellt, und liegt mir daher der Gedanke nahe, dass dabei Jod in nicht unbeträchtlicher Menge verloren gegangen ist.

Das Ergebniss vorliegender Untersuchungen ist demnach kurz folgendes:

1. Im Schweiss verlassen nur ganz minimale Mengen Jod den Körper.

2. Die Hauptmasse des Jods (bei innerlichem Gebrauch von Jodnatrium) erscheint im Harn, und zwar rund $^3/_4$ der Gesammteinnahme.

3. Die Ausscheidung des Jods ist eine schnelle. Nach Aufhören der Einnahme ist die Ausscheidung nach ca. 60 Stunden als beendet anzusehen.

1) Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Behring. Leipzig 1893.

2) Bericht des chemischen Untersuchungsamtes der Stadt Dresden über das Jahr 1903. Urinuntersuchungen nach medicamentöser Behandlung.

Nachträgliche Korrekturen zu der Arbeit:

„Untersuchungen über die Blutcirculation beim Menschen".

Von **A Loewy** und **H. v. Schrötter.**

In unserer Arbeit im 2. Hefte dieses Archives bitten wir Folgendes zu berichtigen:

S. 208: Figur 5: diese Abbildung ist verkehrt gedruckt, die Spritze gehört nach oben.

S. 228: 1. Zeile von unten: anstatt „führte der Abschluss der ganzen Trachea" lies: „führte der vorübergehende, etwa eine Minute dauernde, Abschluss" etc.

S. 254: 3. Zeile von oben: anstatt „201 mkg oder pro Sekunde 3,35 mkg" lies: „**20,1** mkg oder pro Sekunde **0,335** mkg".

S. 286: 20. Zeile von oben: anstatt „ca. 1,4 ccm Blut" lies: ca. **1,07** ccm.

S. 302: 20. Zeile von oben: anstatt „eine solche von 61 gm" lies: „von **161** gm".

S. 310: These 9: anstatt: „pro Sekunde und Körperkilo 1,4 ccm" lies: „**1,07** ccm".

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

